

SÉRIE A, n° 1783
N° D'ORDRE : 2649

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Laïa OLSZYCKA

Licenciée ès Sciences Naturelles

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude des phénomènes de potentialisation.
Action de quelques associations d'hypnotiques.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 23 MARS 1938, devant la Commission d'examen.

23 MARS 1938

Président : M. ROBERT LÉVY.

Examineurs : { M. AUBEL.
M. MONNIER.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Laïa OLSZYCKA

Licenciée ès Sciences Naturelles

1^{re} THÈSE. — Contribution à l'étude des phénomènes de potentialisation.
Action de quelques associations d'hypnotiques.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 1938, devant la Commission d'examen.

Président : M. ROBERT LÉVY.

Examineurs : { M. AUBEL.
 { M. MONNIER.

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1938

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire . . . M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

<i>Professeurs honoraires</i>	H. LEBESGUE.	BLAISE.	G. BERTRAND.
	A. FERNBACH.	DANGEARD.	ABRAHAM.
	Emile PICARD.	LESPIEAU.	Ch. FABRY.
	LÉON BRILLOUIN.	MARCHIS.	LÉON BERTRAND.
	GUILLET.	VESSIOT.	WINTREBERT.
	PÉCHARD.	PORTIER.	DUBOSQ.
	FREUNDLER.	MOLLIARD	BOHN.
	AUGER.	LAPICQUE.	

PROFESSEURS

M. CAULLERY . . . T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	H. BÉGHIN . . . T	Mécanique physique et expérimentale.
G. URBAIN . . . T	Chimie générale.	FOCH	Mécanique expérimentale des fluides.
Emile BOREL . . . T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	PAUTHENIER . . .	Physique (P. C. B.).
Jean PERRIN . . . T	Chimie physique.	De BROGLIE . . . T	Théories physiques.
E. CARTAN . . . T	Géométrie supérieure.	CHRÉTIEN	Optique appliquée.
A. COTTON . . . T	Recherches Physiques.	P. JOB	Chimie générale.
J. DRACH . . . T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	LABROUSTE . . .	Physique du Globe.
Charles PÉREZ . . T	Zoologie.	PRENANT T	Anatomie et histologie comparées.
E. RABAUD . . . T	Biologie expérimentale.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
M. GUICHARD . .	Chimie minérale.	COMBES T	Physiologie végétale.
Paul MONTEL . . T	Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	GARNIER T	Mathématiques générales.
L. BLARINGHEM . T	Botanique.	PÉRES	Mécanique théorique des fluides.
G. JULIA T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	HACKSPILL	Chimie (P. C. B.).
C. MAUGUIN . . . T	Minéralogie.	LAUGIER T	Physiologie générale.
A. MICHEL-LÉVY . T	Pétrographie.	TOUSSAINT	Technique Aéronautique.
H. BÉNARD . . . T	Mécanique expérimentale des fluides.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
A. DENJOY . . . T	Application de l'Analyse à la Géométrie.	G. RIBAUD T	Hautes températures.
L. LUTAUD . . . T	Géographie physique et géologie dynamique.	CHAZY T	Mécanique rationnelle.
Eugène BLOCH . . T	Physique.	GAULT	Chimie (P. C. B.).
G. BRUHAT	Physique.	CROZE	Recherches Physiques.
E. DARMOIS . . . T	Enseignement de Physique.	DUPONT T	Théories chimiques.
A. DEBIERNE . . . T	Physique Générale et Radioactivité.	LANQUINE T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
A. DUFOUR . . . T	Physique (P. C. B.).	VALIRON	Mathématiques générales.
L. DUNOYER . . .	Optique appliquée.	BARRABÉ	Géologie structurale et géologie appliquée.
A. GUILLIERMOND . T	Botanique.	MILLOT	Biologie animale (P. C. B.).
M. JAVILLIER . . T	Chimie biologique.	F. PERRIN	Théories physiques.
L. JOLEAUD . . .	Paléontologie.	VAVON	Chimie organique.
ROBERT-LÉVY . . T	Physiologie comparée.	G. DARMOIS . . .	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
F. PICARD	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	CHATTON T	Biologie maritime.
Henri VILLAT . . T	Mécanique des fluides et applications.	AUBEL	Chimie biologique.
Ch. JACOB T	Géologie.	J. BOURCART . . .	Géographie physique et Géologie dynamique.
P. PASCAL T	Chimie minérale.	M ^{me} JOLIO-CURIE .	Physique générale et Radio-activité.
M. FRÉCHET . . . T	Calcul différentiel et calcul intégral.	PLANTFOL	Biologie végétale (P. C. B.).
E. ESCLANGON . . T	Astronomie.	CABANNES	Enseignement de l'hygiène.
M ^{me} RAMART-LUCAS . T	Chimie organique.	GRASSÉ	Biologie animale (P. C. B.).
		PRÉVOST	Chimie (P. C. B.).

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK



A MES PARENTS

A MES SCEURS ET BEAUX-FRÈRES

A MADEMOISELLE JEANNE LEVY

Professeur agrégée de Pharmacologie à la Faculté de Médecine

je dois entièrement ma formation scientifique et c'est avec émotion que je lui dédie ce travail qui a été fait intégralement sous son inspiration et à ses côtés.

Je lui suis reconnaissante d'avoir développé mon goût pour la recherche et de m'avoir donné la possibilité de le satisfaire dans l'ambiance d'affection et d'enthousiasme qu'elle a su créer autour d'elle.

Contribution à l'étude des phénomènes de potentialisation Action de quelques associations d'hypnotiques

PREMIER CHAPITRE

Introduction.

De tout temps, on attribua empiriquement des vertus particulières à des médicaments complexes extraits de drogues végétales contenant un très grand nombre de principes actifs. C'est pour imiter ces préparations que furent administrées en thérapeutique, sous le nom d'associations médicamenteuses, plusieurs substances simultanément. Plus tard, quelques auteurs ont examiné l'action de divers groupes de médicaments dans le but de déterminer scientifiquement les avantages de ces associations ; il existe sur cette question une littérature extrêmement vaste, mais aussi, peu claire. A l'effet de renforcement des actions fut assigné le nom de potentialisation, utilisé pour traduire en français le mot allemand « Potenzierung ». Ce terme, introduit dans la littérature pharmacologique par Kochmann (1912) et Bürgi (1923), sert à désigner une action globale — résultant de l'action de plusieurs substances administrées simultanément ou successivement — supérieure comme intensité et comme durée à la somme des effets de chaque substance utilisée seule. La potentialisation d'action s'oppose directement au phénomène d'antagonisme.

Les divers auteurs non seulement se sont efforcés de préciser dans quelles conditions une potentialisation d'ac-

tion peut avoir lieu, mais ils ont encore tenté d'expliquer le mécanisme de ce phénomène intéressant. Cependant, de la lecture des travaux effectués sur ce sujet il ressort que, d'une part, la réalité même du phénomène de potentialisation n'a été établie avec certitude pour aucun groupe de médicaments et que, d'autre part, aucune des hypothèses formulées pour expliquer ce phénomène n'a reçu une démonstration expérimentale.

La question reste particulièrement obscure pour le groupe des anesthésiques et, avant tout, des hypnotiques. Tandis que Molitor et Pick (1926) mettent en évidence avec certains hypnotiques un renforcement d'action, avec ces mêmes substances Fromherz (1927), Steinmetzer (1928), Girndt (1930-1932) ne retrouvent pas le phénomène. Cependant, les hypnotiques se prêtent particulièrement bien à une étude de ce genre, puisque leurs effets pharmacodynamiques, sommeil, anesthésie, sont extrêmement nets et peuvent être appréciés d'une façon quantitative. Les divergences notées dans la littérature ne peuvent s'expliquer que par le fait que les divers auteurs n'ont jamais effectué une étude complète des associations d'hypnotiques ; ils se sont contentés d'examiner les effets de certaines doses voisines de 50 % des doses liminaires actives.

On peut se demander s'il n'est pas possible de mettre en évidence un phénomène de potentialisation en faisant varier dans des limites très larges l'un et l'autre constituant de l'association et en utilisant en particulier non seulement des doses inactives, mais encore des doses exerçant déjà à elles seules une activité pharmacodynamique plus ou moins prononcée, seules doses pour lesquelles il est possible de faire une comparaison quantitative.

La potentialisation d'action étant établie, il est intéressant d'éclaircir son mécanisme intime. C'est une telle étude que, sur la demande de Jeanne Lévy, j'ai entreprise avec quelques associations d'hypnotiques : alcool-chloral, alcool-buty'éthylmalonylurée, chloral-buty'éthylmalonylurée. Parmi les hypothèses émises pour expliquer la potentialisation, une des plus abordables expérimentalement est

celle d'une meilleure pénétration des substances utilisées en association. Elle peut même être envisagée sous deux aspects différents : en effet, il peut se produire soit une meilleure pénétration *générale* des substances utilisées en association, soit seulement une meilleure pénétration *élective*, dans les cellules responsables de l'action hypnotique.

L'examen des effets secondaires qui, dans le premier cas, doivent également être potentialisés peut fournir quelques données sur cette question.

Quant à l'étude de la pénétration élective, elle consiste à déterminer avec précision les quantités de substance active fixées sur les cellules de l'encéphale, après administration soit d'une association, soit de chacun de ses constituants. Le choix des hypnotiques paraît alors particulièrement heureux, puisque certaines de ces substances sont passibles de microdosages chimiques précis. En effet, l'alcool éthylique a été dosé par la méthode de M. Nicloux (1931). Le chloral a été déterminé suivant une technique élaborée par moi-même (1937). Seule, la butyléthylmalonylurée n'a pu être dosée, malgré des essais répétés.

Enfin, l'étude des associations d'hypnotiques dont les points d'attaque paraissaient établis par Pick (1927-1930), qui distingue les hypnotiques corticaux et les hypnotiques thalamiques, permettrait peut-être de vérifier l'hypothèse de Bürgi, d'après laquelle seules deux substances ayant des points d'attaque différents peuvent donner lieu à une potentialisation d'action.

Ce travail a été effectué au Laboratoire des Travaux pratiques de Pharmacologie de la Faculté de Médecine et à l'Institut de Biologie Clinique de l'hôpital Cochin.

Je remercie M. le Doyen Tiffeneau de m'avoir facilité l'accès de la bibliothèque de son laboratoire, M. le Professeur agrégé Bénard dans le Service duquel ont été effectuées les expériences sur le métabolisme et M. E. Kahane qui m'a donné de précieux conseils pour l'établissement d'une méthode de dosage du chloral dans les milieux biologiques.

Le plan que j'ai suivi dans ce travail est le suivant :

PREMIER CHAPITRE : *Introduction.*

DEUXIÈME CHAPITRE : *Les associations d'anesthésiques et d'hypnotiques.*

I. — Historique.

II. — Rapport entre la potentialisation et les phénomènes d'hypersensibilité.

III. — Généralités sur les méthodes d'études adoptées.

TROISIÈME CHAPITRE : *Etude des conditions les plus favorables à la potentialisation de l'action hypnotique.*

Techniques.

Résultats expérimentaux de l'étude des associations d'hypnotiques.

QUATRIÈME CHAPITRE : *Etude des actions secondaires des associations d'hypnotiques.*

I. — Action des associations d'hypnotiques sur la pression artérielle.

II. — Action des associations d'hypnotiques sur le cœur isolé.

III. — Action des associations d'hypnotiques sur le péristaltisme intestinal.

IV. — Action des associations d'hypnotiques sur les échanges respiratoires du Rat.

CINQUIÈME CHAPITRE : *Etude de la répartition des hypnotiques dans le sang et la substance cérébrale.*

Techniques.

Résultats de l'étude de la répartition des hypnotiques dans le sang et la substance cérébrale de Rat.

SIXIÈME CHAPITRE : *Discussion et interprétation des résultats.*

I. — Définition de la potentialisation.

II. — Réalité du phénomène de potentialisation de l'action hypnotique.

III. — Mécanisme de la potentialisation de l'action hypnotique.

SEPTIÈME CHAPITRE : *Conclusions générales.*

DEUXIÈME CHAPITRE

Les associations d'anesthésiques et d'hypnotiques

I. — Historique.

Dès 1870, Claude Bernard en France et Nussbaum en Allemagne ont montré qu'il était possible d'améliorer l'anesthésie au chloroforme ou à l'éther en la faisant précéder d'une injection sous-cutanée de morphine. Ultérieurement, en cherchant si des substances différentes de la morphine étaient susceptibles d'avoir un effet analogue, Fodera et Bugatti (1902), Krawkow (1908), Barten (1913) remarquèrent qu'après administration d'hypnotiques, hédonal, sulfonal, chloral, véronal, l'anesthésie générale peut être maintenue avec des doses de chloroforme ou d'éther beaucoup moins importantes.

Quelques auteurs, Honigmann (1899), Kionka et Krönig (1905) eurent alors l'idée d'examiner le comportement d'associations d'anesthésiques volatils : ils constatèrent en particulier que les mélanges d'éther et de chloroforme agissent en renforçant mutuellement leur action.

C'est donc à partir d'une part d'observations cliniques, d'autre part de questions pratiques, posées par le désir d'améliorer l'anesthésie générale, que l'on fut conduit à l'étude expérimentale de ce phénomène de renforcement d'action, dont Fühner en 1909 essaie le premier de donner une explication.

Pour Fühner (1909-1926), le renforcement d'action d'une association médicamenteuse, qu'il désigne sous le nom de

« synergisme potentialisé », doit avoir pour cause une meilleure pénétration des substances administrées. Après quelques expériences effectuées *in vitro*, il admet que cette meilleure pénétration des substances peut être impliquée, dans le cas des anesthésiques généraux, aux variations des propriétés physico-chimiques des mélanges se produisant justement dans un sens qui va généralement de pair avec une augmentation du pouvoir anesthésique : diminution de la solubilité, en solution aqueuse, de chacun des anesthésiques, augmentation de leur solubilité dans les lipides. Plus tard, Storm van Leeuwen (1917) confirme partiellement par des expériences *in vivo* les résultats obtenus *in vitro* par Fühner. Il observe que la solubilité de deux anesthésiques (chloroforme, éther) dans les lipides du système nerveux peut être différente suivant qu'ils sont administrés seuls ou en association.

C'est aussi à une meilleure pénétration des médicaments que Bürgi (1910), au début de ses recherches, attribue le renforcement d'action des associations. Il se produit, d'après lui, une augmentation de la vitesse de résorption, ayant pour conséquence la fixation plus importante des substances injectées sur les cellules sensibles, sans que ce phénomène soit dépendant des modifications physico-chimiques des mélanges. Pour tenter une démonstration de cette hypothèse, Bürgi expérimente avec des doses fractionnées d'un unique médicament : il constate que l'effet provoqué par deux doses partielles successives est plus important que celui observé après administration d'une dose massive. Sans doser aucune des substances ni dans le sang, ni dans les tissus, il admet que les cellules sensibles fixent, dans ces conditions, par unité de temps, de plus grandes quantités de médicament parce que celui-ci circule plus longtemps au voisinage de ces cellules. Il assimile alors les deux fractions utilisées à une association de deux médicaments distincts et, par analogie, admet dans ce cas, que la fixation sur les cellules sensibles est plus considérable que celle qui se produit, lorsque chaque substance est injectée seule même à doses sensiblement plus élevées.

Cette observation de Bürgi, confirmée par Uchida (1926), Gordonoff (1926), Grüninger (1927), a été postérieurement très discutée, notamment par Lendle (1928), qui ne lui trouve aucun caractère général, puisqu'elle ne s'applique qu'aux phénomènes de « renforcement d'action » obtenus par voie sous-cutanée ou intramusculaire et n'explique en aucune façon les phénomènes de « renforcement d'action » provoqués par injection intraveineuse dans lesquels la vitesse de résorption n'intervient pas.

Dans un ordre d'idées différent, Bürgi (1910-1923-1933) émet l'hypothèse que le point d'attaque des médicaments joue un rôle prépondérant dans les phénomènes de renforcement d'action. A la lueur de cette hypothèse, il tente une généralisation de nombreux résultats expérimentaux antérieurement obtenus et formule les deux règles suivantes : 1° lorsque deux médicaments ont le même point d'attaque, ils ne peuvent donner lieu qu'à une simple addition des effets ; 2° lorsque deux médicaments ont des points d'attaque différents, leur emploi simultané donne lieu à un renforcement d'action : potentialisation.

Bürgi signale d'ailleurs que ces règles ne s'appliquent qu'à des substances ayant « approximativement » la même action pharmacologique finale et qui, mélangées entre elles, ne donnent pas naissance à un nouvel individu chimique pouvant avoir des propriétés pharmacologiques différentes.

La conception pharmacodynamique de la théorie de Bürgi a séduit bien des chercheurs et elle a été le point de départ de travaux variés dans des séries pharmacologiques diverses, notamment dans celle des hypnotiques, après que Pick (1927-1930) eut classé ces substances en hypnotiques corticaux et hypnotiques thalamiques. Tandis que Molitor et Pick (1926) confirment la théorie de Bürgi, d'autres auteurs, Fromherz (1927), Steinmetzer (1928), Girndt (1930-1932) constatent que deux substances ayant le même point d'attaque peuvent provoquer des phénomènes de potentialisation et que deux substances ayant des points d'attaque différents peuvent produire une simple addition des effets.

Doit-on attribuer ces résultats divergents à l'insuffisance

des lois de Bürgi ? Ne doit-on pas plutôt incriminer la classification de Pick reposant principalement sur les expériences de Keeser (1928-1935), qui a identifié des barbituriques en quantité prépondérante dans la région thalamique, résultats niés actuellement par Koppányi et ses collaborateurs (1934-1935) ? Je discuterai ultérieurement cette question.

D'ailleurs, d'autres critiques ont été adressées aux règles de Bürgi par Fühner (1911-1926), Kochmann (1912), Zorn (1913), Darmköhler (1913), Storm van Leeuwen (1919), Le Heux (1919), Aebly (1927).

En particulier, Storm van Leeuwen (1919) ayant obtenu des résultats expérimentaux différents de ceux de Bürgi et de son école est amené à préciser une nouvelle conception du phénomène de potentialisation, dans laquelle il est indispensable de tenir compte des courbes d'action de chacun des médicaments ; les courbes d'action sont obtenues en portant en abscisses les doses et en ordonnées l'intensité des effets. Storm van Leeuwen a montré que les divers médicaments peuvent être classés en trois groupes différents, caractérisés chacun par une des courbes d'action 1, 2, 3, ci-jointes (voir figure 1). Le sulfate de Mg, l'uréthane, l'hydrate de chloral appartiennent au groupe 1, caractérisé par la courbe 1, tandis que la morphine appartient au groupe 2, caractérisé par la courbe 2.

Storm van Leeuwen résume de la façon suivante certaines observations basées sur les courbes d'action des médicaments :

1° les substances ayant des courbes d'action analogues à la courbe 1 ne provoquent qu'une addition des effets. Pour ces médicaments il y a proportionnalité entre la dose injectée et l'effet obtenu, de telle sorte qu'un effet « a », correspondant à une dose « $4m$ », pourra être obtenu en associant deux doses de médicaments capables de produire chacun un effet égal à $\frac{a}{2}$, effet correspondant lui-même pour le médicament examiné à la dose « $2m$ » ;

2° les substances ayant des courbes d'action analogues à

la courbe 2 peuvent donner lieu à un phénomène de potentialisation. On voit d'après la courbe 2, que pour obtenir un effet « b », correspondant à une dose égale à « $4n$ », il suffit a priori d'associer deux doses de médicaments capables de produire chacun un effet $\frac{b}{2}$, correspondant lui-même non à la dose « $2n$ », mais à une dose deux fois plus faible, soit « n » ;

3° les substances ayant des courbes d'action analogues

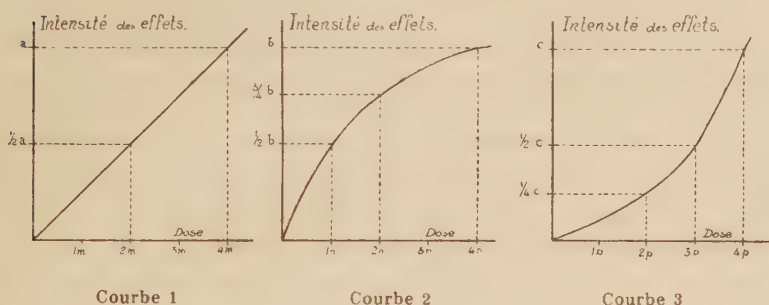


FIGURE 1.

à la courbe 3 ne donneront lieu qu'à un phénomène de diminution d'action. D'après la courbe 3, pour obtenir un effet « c », qui correspond à une dose « $4p$ », il faudrait associer deux doses de médicaments, capables de produire chacun un effet $\frac{c}{2}$, qui ne peut être obtenu avec la dose « $2p$ », mais avec une dose supérieure, « $3p$ ».

La justification de cette conception n'a pas été établie jusqu'ici. Si l'on excepte les quelques travaux de Storm van Leeuwen (1917-1919) et Le Heux (1919), qui ne sont d'ailleurs pas toujours cohérents, aucune étude systématique des relations pouvant exister entre les courbes d'action des médicaments et les effets des associations de ces substances n'a été effectuée.

Il ressort de ce court historique, que les théories de Bürgi et de Storm van Leeuwen, qui expliquent les phénomènes de potentialisation en faisant appel à des concep-

tions pharmacodynamiques du mode d'action des médicaments, sont nettement différentes des idées de Fühner, pour qui le problème de la potentialisation se ramène à une augmentation de la quantité de substance se fixant au lieu d'action.

II. — Rapport entre la potentialisation et les phénomènes d'hypersensibilité.

Il résulte également de la littérature qu'aucune des diverses conceptions proposées n'a été justifiée par des faits expérimentaux suffisamment nombreux pour qu'il soit possible d'accepter l'une au détriment des autres. Le problème de la potentialisation obtenue par administration d'associations médicamenteuses reste donc aujourd'hui tout aussi mystérieux qu'en 1870. Cependant, l'hypothèse d'une meilleure pénétration des substances utilisées en association, indépendamment de ses causes intimes, paraît si rationnelle qu'elle semble devoir être prise une des premières en considération. D'ailleurs, une hypothèse analogue peut être invoquée chaque fois que l'organisme devient, sous des influences diverses, plus ou moins tolérant vis-à-vis de certains médicaments ; on peut supposer que la fixation du poison sur les cellules sensibles est facilitée ou entravée. Le nombre des cas où une telle hypothèse a été approfondie est relativement restreint.

Dans l'espoir d'apporter à ce problème général une solution, Jeanne Lévy a étudié la pénétration de l'alcool dans certains états d'hyper- et d'hyposensibilité créés expérimentalement — accoutumance à l'alcool, qui se traduit par de l'hyposensibilité, et acidose, qui donne lieu à une augmentation de l'action anesthésique de l'alcool —. Elle a constaté qu'il ne se produit pas de modification appréciable ni de la quantité d'alcool fixée sur le tissu cérébral, ni de la durée de cette fixation. C'est donc à des raisons qui paraissent indépendantes des propriétés physico-chimiques du poison qu'elle attribue les phénomènes géné-

raux d'hyper- et d'hyposensibilité, qui semblent plutôt liés à des changements de la réactivité des cellules sensibles.

Jeanne Lévy a pensé qu'il était possible d'aborder le problème du mécanisme d'action des associations médicamenteuses à l'aide des méthodes qu'elle avait utilisées pour l'examen des phénomènes d'hyper- et d'hyposensibilité et elle m'a proposé d'étudier la fixation sur le sang et le tissu cérébral de quelques hypnotiques utilisés en associations et susceptibles de donner lieu à des phénomènes de potentialisation.

Le choix des hypnotiques paraissait a priori particulièrement avantageux. D'une part, ces substances donnent lieu à des actions pharmacodynamiques, sommeil, anesthésie, pouvant être appréciées quantitativement, ce qui semblait permettre l'établissement d'une méthode générale d'étude de la potentialisation des effets hypnotiques. D'autre part, un certain nombre d'hypnotiques, alcool, chloral, barbituriques, paraissaient, d'après la littérature, être justifiables de microdosages précis.

III. — Généralités sur les méthodes d'études adoptées.

J'indiquerai dans les lignes suivantes les *principes généraux* des méthodes employées dans la détermination du pouvoir hypnotique des substances utilisées soit seules, soit en associations, dans l'examen de leurs actions secondaires et dans l'étude de la pénétration des hypnotiques dans le sang et le tissu cérébral.

A. — Détermination du pouvoir hypnotique.

La première question qui se pose est de déterminer, dans des conditions rigoureusement comparables, le pouvoir hypnotique des associations comparativement à celui de chacun de leurs composants. De nombreux facteurs interviennent pour perturber cette donnée. Je passerai en revue les mesures prises pour éliminer ou tout au moins pour réduire les causes d'erreurs.

1° DIFFÉRENCES DES SENSIBILITÉS INDIVIDUELLES VIS-A-VIS DES POISONS.

Storm van Leeuwen (1919) et Le Heux (1919) ont fait remarquer que de grandes différences individuelles existent chez les divers animaux au point de vue de leur sensibilité vis-à-vis des hypnotiques. Ayant confirmé cette observation, j'ai décidé, pour déterminer avec plus d'exactitude l'activité de ces substances, d'opérer sur un certain nombre d'animaux et de n'utiliser pour la représentation des résultats que des moyennes d'expériences.

2° CHOIX DE L'ANIMAL.

La plupart des auteurs ont utilisé le Lapin pour l'examen du pouvoir hypnotique. Cependant, de petits animaux de laboratoire, comme le Rat et la Souris, paraissent mieux se prêter à cette étude, car le début et la fin de l'action hypnotique, chez ces animaux, peuvent être notés avec une plus grande précision. D'autre part, des élevages peuvent être surveillés dans le laboratoire, ce qui permet d'opérer avec des animaux de même souche, de même âge, de même sexe, soumis au même régime. C'est pour ces différentes raisons que je me suis adressée au Rat et à la Souris comme animaux d'expérience.

3° TEST.

Storm van Leeuwen (1917) a mis en évidence la nécessité de ne comparer dans une série d'associations d'un même groupe de substances hypnotiques, anesthésiques, analgésiques que les résultats obtenus avec un même test convenablement choisi et non indifféremment ceux qui sont fournis à l'aide de plusieurs tests.

Dans le cas de la détermination du pouvoir hypnotique, le choix d'un test reste délicat et difficile, malgré l'abon-

dance des observations. Les auteurs qui ont examiné l'action des associations d'hypnotiques et d'anesthésiques ont respectivement utilisé : l'apparition des phénomènes généraux de l'anesthésie, sommeil, disparition des réflexes, notamment du réflexe oculo-palpébral [Bürgi (1910) et son école ; Molitor et Pick (1926)] et du réflexe homolatéral [Storm van Leeuwen (1917), Le Heux (1919)] ; le nombre d'erreurs effectuées par des animaux dressés à parcourir un labyrinthe dans un sens déterminé [Macht et Leach (1929)] ; la disparition des réflexes de l'équilibre et du labyrinthe [Steinmetzer (1928), Girndt (1930)].

Je me suis contentée de noter d'une part deux caractéristiques du sommeil, le temps de latence et la durée du sommeil, d'autre part, la durée et la profondeur de l'anesthésie.

4° VOIE D'INTRODUCTION.

Il n'est pas douteux que la voie d'introduction des divers médicaments est intimement liée à leur vitesse de résorption. De nombreux auteurs ont signalé le rôle que peut jouer la voie d'introduction dans l'étude des associations médicamenteuses [Lindemann (1910), Le Heux (1919), Uchida (1926) et Lendle (1928)]. J'ai déjà mentionné ci-dessus l'importance de ce rôle. Pour se placer dans des conditions aussi comparables que possible, il y a intérêt à utiliser la voie intraveineuse. C'est cette voie d'introduction que j'ai choisie dans toutes mes expériences.

5° DÉTERMINATION DES EFFETS DES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES.

Pour mettre en évidence la potentialisation plusieurs procédés ont été employés. Bürgi et son école, ainsi que la plupart des autres chercheurs, comparent l'effet produit par l'association de deux substances utilisées à des doses inactives à l'effet produit par la dose minimum active de l'une ou de l'autre substance. Ils concluent à la

potentialisation, lorsque l'administration de 50 % des doses minima actives de chacune des substances provoque un effet global supérieur à celui qui serait obtenu avec chacun des médicaments utilisé à la dose liminaire.

Il m'est apparu qu'il y avait avantage à effectuer cette étude en associant non seulement des doses inactives égales à 50 % des doses liminaires, mais encore des doses plus faibles ou plus fortes. Une telle étude est facilement réalisable avec des hypnotiques, puisque la durée du sommeil et sa profondeur varient dans de très larges limites.

6° SCHÉMATISATION DES RÉSULTATS.

Certains auteurs ont été préoccupés de représenter graphiquement les résultats de leurs observations concernant les associations médicamenteuses [Loewe et Muischnek (1926), Aebly (1927), Rentz (1932)].

Je me suis contentée d'établir pour chacune des substances et pour chacune des associations utilisées la courbe d'action, en portant en abscisses les doses et en ordonnées les temps de sommeil. De plus, chacune des courbes d'action obtenue avec les associations a été comparée à une courbe théorique d'addition construite en portant en abscisses les doses d'hypnotiques faisant partie de l'association et en ordonnées la somme des effets provoqués par ces mêmes doses de substances utilisées chacune séparément. La comparaison de ces deux courbes permet de mieux apprécier l'importance de l'action hypnotique provoquée par l'administration simultanée des deux substances, en faisant abstraction de l'état auquel sont amenées les cellules sensibles lorsque la dose utilisée ne provoque pas de sommeil.

B. — Actions secondaires des associations d'hypnotiques.

L'étude comparative des actions pharmacodynamiques secondaires des associations d'hypnotiques et de leurs

constituants a eu pour but principal de rechercher si le renforcement de l'action hypnotique observé était accompagné d'autres phénomènes de potentialisation. Dans le cas où il en aurait été ainsi, il était rationnel de supposer que la pénétration générale des hypnotiques est favorisée dans l'emploi des associations. Dans le cas contraire, avant de formuler des conclusions qui auraient été prématurées, il était indispensable d'effectuer une étude de la répartition des hypnotiques utilisés seuls ou en association.

J'ai examiné l'action des hypnotiques et de leurs associations sur la pression artérielle, le cœur isolé, le péristaltisme intestinal, le métabolisme basal. Les méthodes utilisées ont été les méthodes les plus usuelles de la pharmacodynamie.

C. — Etude de la répartition dans le sang et la substance cérébrale des hypnotiques utilisés en associations et donnant lieu à un phénomène de potentialisation.

Ayant mis en évidence avec trois séries d'hypnotiques, alcool-chloral, alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée, un renforcement de la seule action hypnotique, alors que les autres actions pharmacodynamiques n'étaient pas ou que faiblement modifiées, j'ai résolu d'examiner comparativement la répartition dans le sang et le tissu cérébral de l'alcool, du chloral, de la butyléthylmalonylurée, utilisés seuls ou en association.

La question qui domine cette étude est celle du dosage des hypnotiques dans le sang et la substance cérébrale. Je fus donc amenée à examiner des techniques permettant de doser dans le sang et les tissus de faibles quantités de ces substances.

J'ai cherché, pour l'application de cette étude, à me placer dans les conditions les plus favorables, c'est-à-dire à utiliser des doses d'hypnotiques voisines des doses limites actives.

Des travaux de Jeanne Lévy (1935-1936) sur les Rats

hyper- et hyposensibles à l'alcool il ressort, que si l'on veut établir, dans des états divers, une relation entre le degré de sommeil ou d'anesthésie de l'animal et la quantité d'hypnotique fixée sur la substance cérébrale ou circulant dans le sang, il faut effectuer les dosages après injection de doses minima actives.

Comme les potentialisations les plus importantes paraissent se produire pour les associations de doses liminaires actives ou très voisines de celles-ci, j'ai pu d'emblée me placer, pour l'examen de la répartition, dans les meilleures conditions.

Pour effectuer l'étude de la pénétration, j'ai été guidée par les travaux antérieurs de Jeanne Lévy et j'ai déterminé les quantités d'hypnotiques fixées par le sang et le tissu cérébral après des temps plus ou moins éloignés des injections intraveineuses.

Dans le cas des associations, pour lesquelles le temps de sommeil varie de 101 à 297 minutes, j'ai sacrifié les animaux après des temps variables, le plus souvent allant jusqu'à une période correspondant au réveil de l'animal. De cette manière, une double comparaison peut être effectuée, d'une part entre les quantités fixées par le sang et la substance cérébrale, lorsque la même dose d'hypnotique est utilisée seule ou en association — les animaux étant sacrifiés après des temps identiques — d'autre part entre les quantités fixées par le sang et la substance cérébrale des animaux se trouvant dans le même état de veille, cet état pouvant ne pas se réaliser après le même laps de temps, suivant que l'hypnotique est utilisé seul ou en association avec une deuxième substance.

TROISIÈME CHAPITRE

Etude des conditions les plus favorables à la potentialisation de l'action hypnotique.

Pour démontrer l'existence d'un phénomène de potentialisation dans l'emploi d'associations d'hypnotiques, j'ai dû établir une méthode d'étude permettant : 1° l'appréciation quantitative du pouvoir hypnotique d'une association et de chacun de ses composants ; 2° la comparaison de ces deux données.

Pour opérer dans des conditions bien déterminées, rigoureusement comparables à elles-mêmes, j'ai été amenée à préciser les différents facteurs susceptibles de jouer un rôle dans la détermination du pouvoir hypnotique (voie d'introduction dans l'organisme, durée de l'injection, âge, sexe, conservation des animaux, etc.).

J'indiquerai dans ce présent chapitre les techniques que j'ai utilisées pour l'étude des trois associations alcool-chloral, alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée et j'exposerai les résultats obtenus.

Techniques.

Je décrirai successivement la technique employée pour l'appréciation du pouvoir hypnotique et pour la construction des courbes d'action.

I. — Détermination du pouvoir hypnotique.

J'ai déterminé parallèlement le pouvoir hypnotique des associations et celui de leurs composants, chez le Rat et la Souris.

Pour caractériser l'effet hypnotique, j'ai utilisé deux données : le temps de latence (temps d'endormissement) et la durée du sommeil (temps de sommeil) (1). Comme les injections ont toujours été pratiquées par la voie intraveineuse, le temps de latence est extrêmement réduit et ne semble subir aucune variation appréciable dans les associations, aussi l'ai-je négligé dans la représentation graphique des résultats.

De plus, j'ai apprécié d'une façon qualitative l'anesthésie provoquée en examinant la réponse des animaux à une excitation mécanique.

1° DESCRIPTION DES EFFETS HYPNOTIQUE ET ANESTHÉSIQUE.

Aussitôt après avoir injecté l'hypnotique par la voie intraveineuse, saphène externe chez le Rat, veine de la queue chez la Souris, en un temps bien déterminé et toujours le même (je reviendrai ultérieurement sur cette question), l'animal est soumis à un examen précis et son état est apprécié à divers moments après administration de la substance. L'apparition de l'action hypnotique est facile à observer : dès que les animaux sont endormis, ils conservent facilement, par suite d'une certaine résolution musculaire, toutes les positions qu'on leur imprime. J'ai admis que le début du sommeil correspond au moment où le Rat et la Souris se laissent coucher sur le côté, sans effectuer aucun mouvement de redressement. Lorsque l'animal n'est pas endormi ou l'est imparfaitement, il est

1. C'est cette donnée que M. Tiffeneau, Jeanne Lévy et D. Broun (1930) ont appelée temps de réveil.

impossible de lui faire garder la position sur le côté : il se redresse aussitôt et se met à marcher.

L'alcool éthylique exerce chez le Rat et la Souris une action instantanée. Par contre, l'hydrate de chloral chez le Rat et la butyléthylmalonylurée chez le Rat et la Souris, utilisés à doses faibles, ne manifestent leur effet que quelques minutes après l'injection ; seules les doses fortes ont une action immédiate. J'ai noté dans chaque expérience le temps qui s'écoule entre la fin de l'injection et l'apparition du sommeil ou temps d'endormissement. En ce qui concerne les associations, dans tous les cas, le début du sommeil a lieu aussitôt après l'administration de la deuxième substance.

À côté de l'action hypnotique, j'ai examiné, chez le Rat et la Souris, l'effet anesthésique provoqué par les différentes substances, soit en pinçant à l'aide d'une petite pince la queue ou une patte — lorsque l'animal n'est pas anesthésié, il répond par un mouvement de retrait — soit en chatouillant à l'aide d'une plume mince le pavillon externe de l'oreille — lorsque l'animal n'est pas anesthésié, il répond par un léger mouvement de la tête. Ce deuxième test a été employé par Nielsen et ses collaborateurs (1925). L'anesthésie peut apparaître en même temps que le sommeil, mais souvent elle se manifeste plus tardivement, il est donc nécessaire d'examiner à plusieurs reprises la réponse des animaux aux excitations mécaniques. D'une façon générale, l'anesthésie disparaît bien avant la fin de l'action hypnotique.

Enfin, l'état général des animaux est examiné pendant toute la durée du sommeil ; en particulier la respiration est surveillée et ses modifications sont notées.

2° DURÉE DU SOMMEIL.

Le début de l'action hypnotique étant noté, il suffit, pour avoir la durée du sommeil, de déterminer avec précision le réveil des animaux qui correspond au moment où l'ani-

mal ne conserve plus la position sur le côté, se redresse et essaie de marcher.

Chez le Rat, le réveil est très net et peut être noté avec exactitude. Il est souvent plus difficile à observer chez la Souris, en particulier pour des durées de sommeil importantes, comme c'est le cas, par exemple, pour certaines doses de butyléthylmalonylurée et pour certaines associations. En effet, après un sommeil très long, la Souris déjà réveillée, mais n'ayant pas encore repris son état normal, peut conserver la position sur le côté, lorsqu'on ne lui imprime aucun mouvement. Mais il suffit de la toucher, de la déplacer légèrement, elle se redresse aussitôt. Pour déterminer exactement le moment du réveil chez ces animaux, j'ai effectué des examens répétés, toutes les cinq minutes. L'action hypnotique étant terminée, les Rats et les Souris se rétablissent facilement et après quelques heures retrouvent leur état normal.

3° CONSERVATION DES ANIMAUX PENDANT LA DURÉE DU SOMMEIL.

Les animaux chez lesquels on provoque expérimentalement le sommeil par administration d'hypnotiques subissent un refroidissement plus ou moins rapide, à la suite duquel l'état général peut devenir mauvais. Pour remédier à cet inconvénient, les Souris ont été conservées dans du coton, pendant toute la durée du sommeil et placées dans une pièce spéciale maintenue à une température constante de 23°. Les Rats étaient également conservés dans une épaisse couche de coton, dans une pièce où la température était d'environ 20°.

Cependant, même lorsque les animaux sont maintenus dans ces conditions spéciales, ils subissent pendant le sommeil un abaissement de la température centrale. J'ai essayé de déterminer les modifications de la température après administration des hypnotiques et de leurs associations, chez le Rat, mais il m'a été impossible d'en effectuer une étude systématique. En effet, il est extrêmement diffi-

cile de mesurer avec exactitude la température normale du Rat ; elle paraît être comprise entre 39° et 40°, mais il suffit que l'animal se débâte un peu, au moment où l'on introduit le thermomètre, qu'il ait peur, pour que sa température baisse aussitôt de 2° à 3°. Il est donc impossible de déterminer avec précision la baisse de température provoquée par les hypnotiques. Toutefois, dans les quelques rares expériences où j'ai constaté chez les Rats non endormis une température à peu près normale de 39°, l'abaissement de celle-ci dans le sommeil provoqué expérimentalement était d'environ 1°5 à 2° et ne paraissait pas sensiblement plus important après administration des associations qu'après injection des hypnotiques utilisés séparément.

4° INJECTION INTRAVEINEUSE.

J'ai déjà eu l'occasion d'insister sur l'importance de la voie d'introduction dans l'étude du pouvoir hypnotique. Le choix de la voie intraveineuse entraîne l'étude de quelques facteurs pouvant jouer un rôle prépondérant dans ce mode d'administration.

a) *Concentration des solutions à injecter.*

L'action hypnotique se manifeste plus ou moins rapidement, suivant la concentration des solutions administrées. D'autre part, il importe, dans l'injection intraveineuse, de ne pas dépasser un certain volume (1/2 à 1 cm³ chez la Souris, 1 à 2 cm³ chez le Rat), les animaux ne supportant pas de grandes quantités de liquide introduit directement dans la circulation.

Les concentrations qui m'ont paru les plus favorables et que j'ai utilisées dans ce travail ont été les suivantes :

α) *Pour le Rat :*

solution d'alcool à 30 % dans du sérum glucosé à 55 %
(pH = 6) ;

solution d'hydrate de chloral à 2 % (pH = 6) ;

solution de butyléthylmalonylurée à 0,5 %, additionnée d'une quantité de carbonate de sodium nécessaire pour solubiliser le barbiturique (solution très alcaline).

β) *Pour la Souris :*

solution d'alcool à 15 % dans du sérum glucosé à 55 ‰ (pH = 6);

solution d'hydrate de chloral à 0,5 % (pH = 6);

solution de butyléthylmalonylurée à 0,2 %, additionnée d'une quantité de carbonate de sodium nécessaire pour solubiliser le barbiturique (solution très alcaline).

Dans tous les cas, les doses d'hypnotiques à injecter ont été calculées proportionnellement au poids des animaux.

b) *Durée de l'injection.*

L'action hypnotique se manifeste plus ou moins vite suivant la rapidité avec laquelle la substance pénètre dans l'organisme. De plus, il est intéressant de noter qu'il existe une relation étroite entre la toxicité, et par conséquent la marge hypnotique, et la vitesse d'injection des substances utilisées. Ce fait est particulièrement net chez la Souris, dans le cas de l'administration d'alcool, comme le montre le tableau 1. On voit en effet, d'après le tableau 1, qu'en

TABLEAU 1. — *Relation entre la vitesse d'injection, la toxicité et la marge hypnotique de l'alcool éthylique, chez la Souris.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose d'alcool (mg./g.)	Temps de sommeil	Nombre d'animaux morts
1) Injection intraveineuse de l'alcool, en 1/2 minute.			
13	2,4	48 sec.	6
17	2,8	1 min. 36 sec.	
7	3,2	2 min. 12 sec.	
9	3,6	4 min.	
2) Injection intraveineuse de l'alcool, en 1 minute.			
5	2,4	0 min.	6
10	2,8	48 sec.	
13	3,2	2 min. 12 sec.	
14	3,6	3 min.	
11	4,0	8 min.	
11	4,2	27 min.	
11	4,8	74 min.	

effectuant les injections en 1/2 minute, il n'est possible d'étudier que des doses d'hypnotique comprises entre 2,4 mg. et 3,6 mg. par g., tandis qu'en adoptant une vitesse d'injection de 1 minute, il est possible d'examiner des doses comprises entre 2,4 mg. et 4,8 mg. par g., ce qui permet de construire plus facilement la courbe d'action de la substance.

Les vitesses d'injection qui m'ont paru les plus favorables à l'étude du pouvoir hypnotique et que j'ai utilisées dans toutes les expériences sont les suivantes :

- a) chez le Rat : injection de toutes les substances en 1 minute ;
- β) chez la Souris : injection d'alcool et de butyléthylmalonylurée en 1 minute ; injection d'hydrate de chloral en 2 minutes.

c) Intervalle entre les deux injections, dans l'étude des associations.

Dans l'étude des associations on peut administrer les deux hypnotiques soit simultanément, soit l'un quelques minutes après l'autre, sans observer de grandes différences (voir tableau 2). Pour des raisons de commodité, j'ai séparé, dans l'examen des associations, les deux injections par un intervalle de 5 minutes chez le Rat, de 3 minutes chez la Souris.

II. — Détermination des courbes d'action.

Pour construire avec précision les courbes d'action des hypnotiques et de leurs associations et pour avoir des résultats uniformes, j'ai effectué, sur des animaux adultes, maintenus dans des conditions déterminées, des expériences statistiques.

TABLEAU 2. — *Relation entre l'effet d'une association et l'intervalle entre les deux injections d'hypnotiques, chez le Rat et la Souris.*

Nombre d'animaux utilisés	Nature de l'association (doses utilisées en mg./g.)	Intervalle entre les 2 injections (min.)	Temps de sommeil (min.)
1) Rats :			
5	Alcool (1,6) + chloral (0,2)	0	52
5	— — — — —	5	44
4	Alcool (1,6) + butyléthylmalonylurée (0,03)	0	34
4	— — — — —	5	34
4	Chloral (0,1) + butyléthylmalonylurée (0,045)	0	69
5	— — — — —	5	71
2) Souris:			
10	Alcool (1,6) + chloral (0,25)	0	27
10	— — — — —	3	22
10	Alcool (2,4) + chloral (0,25)	0	60
10	— — — — —	3	64
10	Alcool (1,6) + butyléthylmalonylurée (0,05)	0	27
10	— — — — —	3	22
10	Alcool (2,4) + butyléthylmalonylurée (0,065)	0	108
10	— — — — —	3	116
10	Chloral (0,2) + butyléthylmalonylurée (0,065)	0	62
10	— — — — —	3	66
10	Chloral (0,25) + butyléthylmalonylurée (0,03)	0	21
10	— — — — —	3	24

1° ETAT GÉNÉRAL ET AGE DES ANIMAUX.

L'état général du Rat et de la Souris influence la durée de l'action des hypnotiques. Aussi est-il nécessaire de surveiller, au laboratoire, l'élevage, puis la conservation de ces animaux : ils doivent être maintenus dans des pièces ayant une température assez constante et voisine de 20° ; il est indispensable de leur fournir une nourriture abondante et variée.

L'âge des animaux joue également un rôle dans la détermination du temps de sommeil provoqué expérimentale-

ment. Chez le Rat, comme il ressort du tableau 3, les jeunes animaux, de 60 à 70 g., manifestent vis-à-vis des hypnotiques une résistance plus grande que les animaux adultes, de 140 g. environ. En ce qui concerne l'alcool, mes obser-

TABEAU 3. — *Relation entre le temps de sommeil et le poids du Rat.*

Nombre d'animaux utilisés	Poids moyen (g.)	Substance administrée	Dose injectée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)
5	70	Alcool	2,4	0
8	140		2,4	2 1/4
4	70		2,6	1 1/2
4	145	Chloral	2,6	4
5	62		0,225	13
4	148		0,225	20
5	72		0,250	22
6	146		0,250	42
5	73	Butyléthyl-malonylurée	0,045	0
5	136		0,045	11
5	66		0,05	23
5	136		0,05	54

vations concordent avec celles de Vollmer (1931, 1934). D'après cet auteur, en effet, les jeunes Rats et Souris sont moins sensibles à l'alcool, mais ils sont aussi sensibles que les animaux âgés vis-à-vis du chloral et des barbituriques, ce qui est en désaccord avec mes résultats.

Dans toutes mes expériences, j'ai utilisé des animaux adultes, mâles et femelles [la sensibilité aux hypnotiques paraissant être la même chez les deux sexes, comme l'a déjà observé Vollmer (1931)]: Rats de 130 à 180 g., Souris de 17 à 22 g.

2° SENSIBILITÉS INDIVIDUELLES. EXPÉRIENCES STATISTIQUES.

En administrant une même dose d'hypnotique, ou la même association, à des groupes de plusieurs animaux, j'ai constaté des différences dans les sensibilités individuelles

vis-à-vis des substances utilisées. Ces différences sont plus accentuées chez la Souris que chez le Rat. Cependant, en opérant sur un assez grand nombre de Rats et de Souris, et en considérant la moyenne de tous les chiffres obtenus, il m'a été possible de retrouver pour une même expérience, avec des groupes d'animaux différents, des résultats sensiblement identiques. J'ai donc effectué, pour déterminer le pouvoir hypnotique, des expériences statistiques. Dans le cas de la Souris, j'ai examiné l'action de chaque dose de substance et de chaque association sur des groupes de 10 animaux. J'ai consigné toute une série de résultats dans le tableau 4 ; dans les tableaux qui suivront, et pour la représentation graphique des résultats, j'ai seulement utilisé les moyennes obtenues dans 10 expériences.

Chez les Rats, les réactions des divers animaux à une même dose d'hypnotique étant plus constantes que chez les Souris, je me suis contentée, pour représenter le résultat d'une expérience, d'utiliser la moyenne des chiffres obtenus sur 4 ou 5 animaux, comme je l'ai indiqué dans le tableau 5.

3° MODE OPÉRATOIRE.

REPRÉSENTATION DES RÉSULTATS.

Une étude préliminaire m'ayant montré qu'il existait une relation très nette entre l'effet hypnotique et les doses utilisées, même assez voisines les unes des autres, j'ai examiné d'une part l'action de chacun des trois hypnotiques, en employant des doses diverses comprises entre les doses liminaire active et toxique et, d'autre part, l'action de chaque association, en faisant varier, dans des limites très larges, l'un et l'autre de ses composants.

J'ai construit des courbes d'action pour chacun des hypnotiques utilisé seul, en portant en abscisses les doses et en ordonnées les temps de sommeil correspondants. Pour chacune des associations étudiées, dans lesquelles une dose fixe d'un des composants était additionnée à des doses variables du second, j'ai porté en abscisses les doses variables

TABLEAU 4. — *Sensibilités individuelles des Souris vis-à-vis des hypnotiques et de leurs associations.*
1^o ACTION DES 3 HYPNOTIQUES :

Alcool			Chloral			Butyléthylmalonylurée		
Souris Poids (g.) Sexe	Dose injectée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Souris Poids (g.) Sexe	Dose injectée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Souris Poids (g.) Sexe	Dose injectée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)
20 ♂	3,2	3 1/2	17 ♀	0,312	30	19,5 ♀	0,07	55
18 ♂	3,2	1 1/2	17 ♂	0,312	25	17 ♀	0,07	39
18,5 ♂	3,2	3	18,5 ♂	0,312	32	17 ♀	0,07	43
18,5 ♂	3,2	2	18 ♀	0,312	26	17 ♀	0,07	44
22,5 ♂	3,2	3	18 ♀	0,312	0	17 ♂	0,07	57
20 ♂	3,2	2 3/4	19 ♂	0,312	19	20 ♀	0,07	70
20 ♂	3,2	2 1/2	19 ♀	0,312	6	19 ♂	0,07	12
22 ♂	3,2	3 1/2	21 ♂	0,312	18	20,5 ♂	0,07	35
20 ♂	3,2	0	17,5 ♂	0,312	5	21,5 ♂	0,07	42
19	3,2	2 1/2	19 ♀	0,312	17	20 ♂	0,07	44
		mo. : 2 1/4			mo. : 18			mo. : 40

2^o ACTION DES 3 ASSOCIATIONS :

Alcool-Chloral			Alcool-butyléthylmalonylurée			Chloral-butyléthylmalonylurée		
Souris Poids (g.) Sexe	Doses injectées (mg./g.) Alcool	Temps de sommeil (min.)	Souris Poids (g.) Sexe	Doses injectées (mg./g.) Alcool	Temps de sommeil (min.)	Souris Poids (g.) Sexe	Doses injectées (mg./g.) Chloral	Temps de sommeil (min.)
23 ♂	2,4	111	22 ♂	2,4	115	21 ♀	0,25	135
21,5 ♂	2,4	78	19,5 ♂	2,4	122	20	0,25	130
20 ♂	2,4	87	20 ♂	2,4	88	21	0,25	157
22 ♂	2,4	89	19 ♂	2,4	135	22	0,25	85
20 ♂	2,4	66	21 ♂	2,4	130	20	0,25	125
22 ♂	2,4	64	21 ♂	2,4	120	18 ♂	0,25	120
18 ♂	2,4	55	17,5 ♂	2,4	127	19 ♂	0,25	125
17 ♂	2,4	88	18 ♂	2,4	122	19 ♂	0,25	105
20	2,4	78	17 ♂	2,4	118	22 ♂	0,25	107
		mo. : 79	19 ♂	2,4	85	22 ♂	0,25	124
					mo. : 116			mo. : 118

TABLEAU 5. — *Sensibilités individuelles des Rats vis-à-vis des hypnotiques et de leurs associations.*
1^o ACTION DES 3 HYPNOTIQUES :

Alcool			Chloral			Butyléthylmalonylurée		
Rats Poids (g.) Sexe	Dose injectée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Rats Poids (g.) Sexe	Dose injectée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Rats Poids (g.) Sexe	Dose injectée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)
158 ♂	2,4	3 1/2	182 ♂	0,275	46	121 ♂	0,05	50
153 ♂	2,4	3	140 ♂	0,275	49	160 ♂	0,05	56
141 ♂	2,4	1 1/2	172 ♂	0,275	46	180 ♂	0,05	44
179 ♂	2,4	2 1/2	137 ♂	0,275	43	134 ♂	0,05	41
125 ♂	2,4	2	127 ♂	0,275	52		0,05	
		moyenne : 2			moyenne : 47			moyenne : 48

2^o ACTION DES 3 ASSOCIATIONS :

Alcool-chloral			Alcool-butyléthylmalonylurée			Chloral-butyléthylmalonylurée		
Rats Poids (g.) Sexe	Doses injectées (mg./g.)		Rats Poids (g.) Sexe	Doses injectées (mg./g.)		Rats Poids (g.) Sexe	Doses injectées (mg./g.)	
	Alcool	Chloral		Alcool	B. é. m.		Chloral	B. é. m.
185 ♂	1,6	0,3	131 ♂	2,4	0,055	135 ♂	0,225	0,03
165 ♂	1,6	0,3	125 ♂	2,4	0,055	122 ♀	0,225	0,03
138 ♂	1,6	0,3	123 ♂	2,4	0,055	140 ♂	0,225	0,03
148 ♂	1,6	0,3	153 ♂	2,4	0,055	148 ♂	0,225	0,03
160 ♂	1,6	0,3	120 ♂	2,4	0,055	180 ♂	0,225	0,03
					moyen. : 84			moyen. : 94
					73			77
					81			101
					87			103
					107			92
					74			100

d'un des constituants du mélange et en ordonnées les temps de sommeil. Sur quelques-unes de ces courbes, j'ai indiqué, à titre d'exemple, les écarts notés pour les différents hypnotiques suivant les sensibilités individuelles des animaux.

III. — Mise en évidence d'un phénomène de potentialisation.

J'ai tenté de mettre en évidence la potentialisation de l'action hypnotique en comparant l'effet obtenu avec une association à la somme des effets produits séparément par chacun de ses composants. Pour cela, j'ai comparé la courbe d'action expérimentale obtenue avec chaque association à une courbe théorique d'addition qui, dans le cas d'une potentialisation d'action, doit se trouver au-dessous de la courbe expérimentale. De plus, j'ai examiné s'il était possible d'obtenir avec certaines associations une durée de sommeil plus longue que celle pouvant être observée avec chaque constituant seul utilisé aux doses les plus fortes supportées par l'animal.

Résultats expérimentaux de l'étude des associations d'hypnotiques.

Avant d'effectuer l'étude des associations, j'ai examiné l'action des trois hypnotiques alcool éthylique, hydrate de chloral, butyléthylmalonylurée après les avoir administrés isolément.

I. — Etude des hypnotiques utilisés séparément.

J'ai déterminé le pouvoir hypnotique des trois substances successivement chez le Rat et la Souris.

A. — ACTION DES HYPNOTIQUES CHEZ LE RAT.

1° Action de l'alcool éthylique.

J'ai administré à des groupes de 4 à 8 animaux des quantités croissantes d'alcool comprises entre 2,4 mg. (dose liminaire active) et 4,8 mg. par g. (dose toxique) ; elles exercent toutes une action instantanée. J'ai noté après chaque dose la durée du sommeil et l'absence ou la présence de l'anesthésie. Lorsque celle-ci est obtenue, elle apparaît en même temps que l'effet hypnotique. Les résultats de ces expériences sont résumés dans le tableau 6.

TABLEAU 6. — Action de l'alcool éthylique chez le Rat.

Nombre d'animaux utilisés	Dose d'alcool (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Anesthésie : présence + absence —
8	2,4	2 1/4	—
4	2,6	4	—
5	2,8	5 1/4	+
7	3,0	11	+
7	3,2	46	+
4	3,6	88	+
5	4,0	129	+
8	4,4	140 (4 morts)	+
5	4,8	5 morts	

J'ai représenté par la courbe 1 de la figure 2 la courbe d'action de l'alcool.

2° Action de l'hydrate de chloral.

J'ai utilisé pour déterminer le pouvoir hypnotique de l'hydrate de chloral des quantités de cette substance variant de 0,2 mg. à 0,45 mg. par g. de Rat. Pour les faibles doses le sommeil n'apparaît que quelques instants

après l'injection ; pour les fortes doses l'action est immédiate.

L'anesthésie obtenue avec des doses assez élevées ne se manifeste que quelques minutes après le commencement de l'action hypnotique et disparaît bien avant la fin de celle-ci.

Après administration de quantités toxiques de chloral la mort des animaux survient quelques minutes après l'injection : on observe d'abord l'arrêt de la respiration et, 2 à 3 minutes après, l'arrêt du cœur.

L'action des différentes doses a été étudiée sur des groupes de 4 à 9 animaux. Le tableau 7 représente les

TABLEAU 7. — *Action de l'hydrate de chloral chez le Rat.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose de chloral (mg./g.)	Temps d'endormissement (min.)	Temps de sommeil (min.)	Anesthésie : présence + absence —
4	0,2		0	
4	0,225	2 1/2	20	—
6	0,25	2 1/2	42	—
6	0,275	0	43	—
8	0,3	0	77	—
7	0,31	0	82	+
8	0,32	0	78	+
6	0,33	0	87	+
9	0,35	0	90	+
7	0,375	0	93	+
6	0,4	0	106	+
5	0,425	0	111	+
6	0,45	0	5 morts	

résultats obtenus avec cet hypnotique et la courbe 2 de la figure 2 correspond à sa courbe d'action.

3° Action de la butyléthylmalonylurée.

J'ai injecté à des groupes de 5 à 9 animaux des quantités de butyléthylmalonylurée variant de la dose liminaire active (0,045 mg. par g.) à la dose produisant 60 % de mortalité (0,12 mg. par g.). En aucun cas on n'observe

la disparition des réflexes. La rapidité avec laquelle apparaît l'action hypnotique varie avec les doses utilisées, aussi ai-je noté dans chaque expérience, à côté du temps de sommeil, le temps d'endormissement.

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 8.

TABLEAU 8. — *Action de la butyléthylmalonylurée chez le Rat.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose de butyléthylmalonylurée (mg./g)	Temps d'endormissement (min.)	Temps de sommeil (min.)	Anesthésie : présence + absence —
5	0,045	5	11	—
5	0,05	4	54	—
5	0,055	3	77	—
6	0,06	2 1/2	99	—
9	0,08	0	148	—
5	0,10	0	205	—
5	0,12	0	279 (3 morts)	—

La courbe d'action de la butyléthylmalonylurée est représentée par la courbe 3 de la figure 2.

Les animaux ayant reçu des doses toxiques ne succombent que une à trois heures après l'injection. La mort paraît être due à une paralysie du centre bulbaire.

L'examen des Rats ayant reçu la butyléthylmalonylurée montre souvent un ralentissement de la respiration, tandis que celle-ci n'est pas modifiée d'une façon appréciable après injection d'alcool et de chloral.

B. — ACTION DES HYPNOTIQUES CHEZ LA SOURIS.

1° Action de l'alcool éthylique.

J'ai déterminé, sur des groupes de 10 ou 11 Souris, le pouvoir hypnotique de quantités croissantes d'alcool, comprises entre 2,8 mg. (dose liminaire active) et 4,8 mg. par g. (dose produisant 60 % de mortalité). Toutes les doses utilisées provoquent instantanément les effets hyp-

notique et anesthésique. Les quantités toxiques de cette substance ont également une action immédiate.

Comme le montre le tableau 9, dans lequel j'ai réuni les

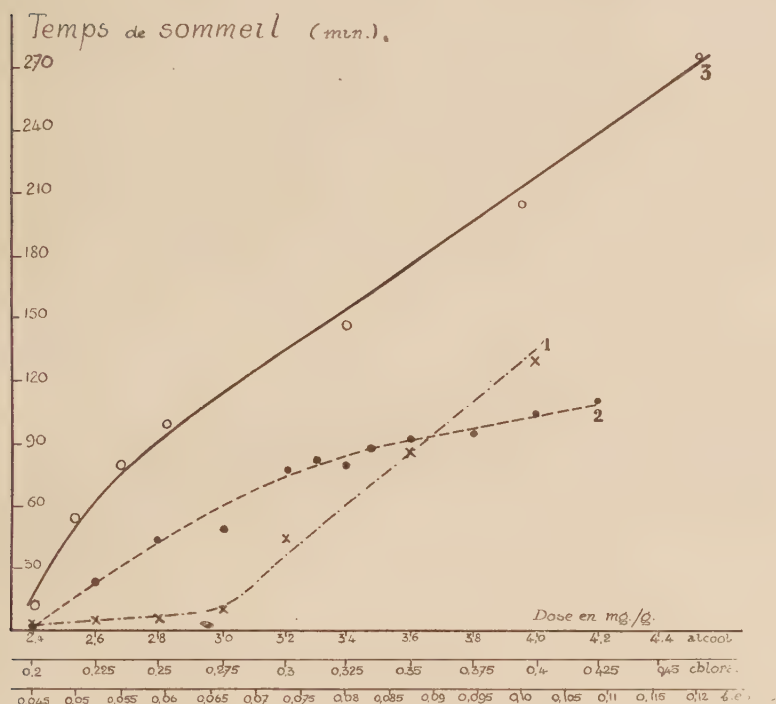


FIGURE 2. — Courbes d'action de l'alcool, du chloral et de la butyléthylmalonylurée, chez le Rat.

- 1 : courbe d'action de l'alcool ;
- 2 : courbe d'action du chloral ;
- 3 : courbe d'action de la butyléthylmalonylurée.

résultats de ces expériences, le temps de sommeil varie d'abord peu avec les doses, mais s'élève rapidement dès que la quantité d'alcool injectée atteint une certaine valeur, soit 4,2 mg. par g.

La courbe d'action de cet hypnotique est représentée par la courbe 1 de la figure 3.

TABLEAU 9. — *Action de l'alcool éthylique chez la Souris.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose d'alcool (mg./g.)	Temps de sommeil	Anesthésie : présence + absence —
5	2,4	0	—
10	2,8	48 sec.	+
13	3,2	2 min. 12 sec.	+
14	3,6	3 min.	+
11	4,0	8 min.	+
11	4,2	27 min.	+
11	4,8	74 min. (6 morts)	+

2° Action de l'hydrate de chloral.

Les Souris présentent vis-à-vis de l'hydrate de chloral des sensibilités individuelles beaucoup plus variables que dans le cas de l'administration d'alcool. Je fus donc amenée, pour avoir des résultats plus précis, à déterminer le pouvoir hypnotique de chaque dose de chloral sur des groupes de 10 à 20 animaux. J'ai utilisé des quantités de cet hypnotique comprises entre 0,25 mg. et 0,40 mg. par g. Le sommeil apparaît immédiatement après l'injection ; l'anesthésie n'est obtenue en aucun cas.

Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau 10. La courbe d'action du chloral correspond à la courbe 2 de la figure 3.

TABLEAU 10. — *Action de l'hydrate de chloral chez la Souris.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose de chloral (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Anesthésie : présence + absence —
10	0,25	0	—
20	0,275	8	—
17	0,30	12	—
17	0,312	18	—
20	0,325	23	—
12	0,336	28	—
14	0,35	36	—
12	0,375	37	—
12	0,40	9 morts	—

Lorsque l'action toxique du chloral se manifeste, on observe généralement, aussitôt après l'injection, des convulsions très fortes. L'animal succombe après une minute environ, mais on peut voir encore pendant plusieurs minutes qui suivent la mort de légers tremblements musculaires, particulièrement visibles sur les pattes et la queue.

3° Action de la butyléthylmalonylurée.

J'ai utilisé pour déterminer la courbe d'action de cette substance des doses croissantes comprises entre 0,065 mg. (dose liminaire active) et 0,20 mg. par g. (dose toxique). L'action hypnotique se manifeste plus ou moins rapidement suivant les quantités de barbiturique utilisées. Aussi ai-je noté, dans chaque expérience, outre le temps de sommeil, le temps d'endormissement. Dans tous les cas, les animaux répondent aux excitations mécaniques.

Chez les animaux ayant reçu de faibles doses (0,065 — 0,07 mg. par g.) de butyléthylmalonylurée on observe fréquemment, avant l'apparition du sommeil, une phase d'excitation parfois très marquée. Aussitôt après l'injection, la Souris est très agitée, se déplace par bonds, se laisse difficilement saisir, mais, après quelques instants, elle devient calme, marche péniblement, enfin s'arrête et n'effectue plus aucun mouvement. Lorsqu'on la prend alors dans la main, aucune réaction ne se manifeste, on peut la coucher sur le côté, elle conserve parfaitement bien cette position.

J'ai résumé dans le tableau 11 les résultats moyens obtenus avec les différentes doses de cet hypnotique sur des groupes de 7 à 13 animaux. La courbe d'action de la butyléthylmalonylurée correspond à la courbe 3 de la figure 3.

Après administration de doses toxiques, les animaux succombent plusieurs heures après l'injection, sans qu'il y ait réveil. La mort paraît être due à une paralysie du centre bulbaire : on observe en effet, chez ces Souris, un ralentissement de plus en plus marqué de la respiration ;

TABLEAU 11. — Action de la butyléthylmalonylurée chez la Souris.

Nombre d'animaux utilisés	Dose de butyléthylmalonylurée (mg. g.)	Temps d'endormissement (min.)	Temps de sommeil (min.)	Anesthésie : présence + absence —
9	0,065	7	9	—
13	0,07	4	38	—
11	0,075	3 1/2	71	—
10	0,08	3	81	—
12	0,09	2 1/2	135	—
12	0,10	1 1/2	165	—
11	0,15	0	345	—
			(6 morts)	
7	0,20		7 morts	

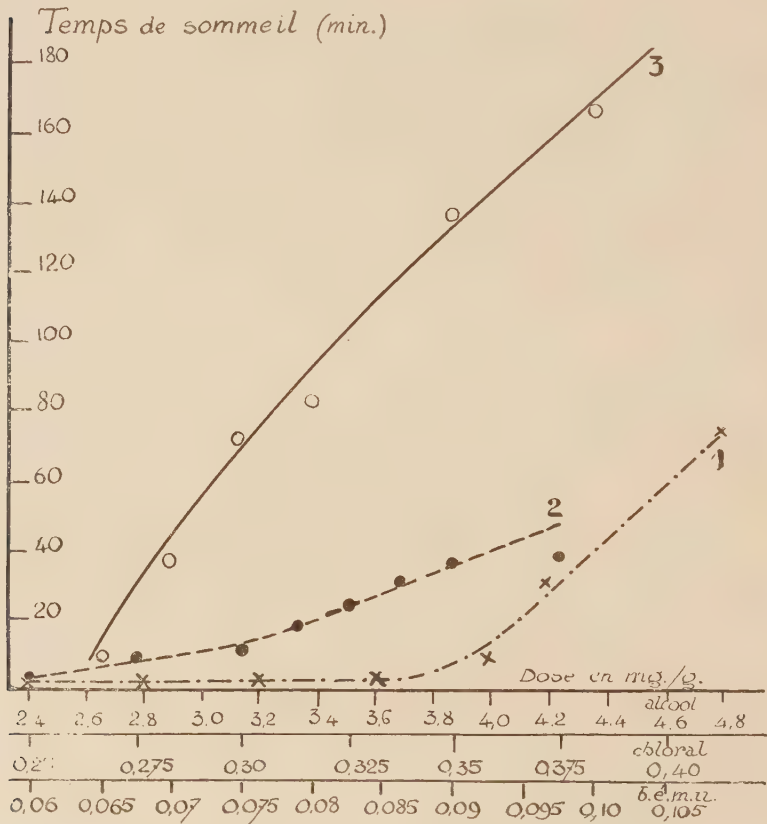


FIGURE 3. — Courbes d'action de l'alcool, du chloral et de la butyléthylmalonylurée, chez la Souris.

- 1 : courbe d'action de l'alcool ;
 2 : courbe d'action du chloral ;
 3 : courbe d'action de la butyléthylmalonylurée.

enfin, celle-ci s'arrête, tandis que le cœur continue à battre pendant quelques instants.

Si l'on examine les courbes d'action des trois hypnotiques représentées sur les figures 2 et 3, on voit que les courbes déterminées pour chaque substance, chez le Rat et la Souris, sont comparables entre elles. De plus, on constate que l'alcool éthylique se distingue nettement par la forme de sa courbe des deux autres hypnotiques utilisés.

Enfin, il ressort nettement des figures 2 et 3 qu'il est possible, aussi bien chez le Rat que chez la Souris, d'obtenir avec la butyléthylmalonylurée des durées de sommeil bien supérieures à celles pouvant être provoquées par le chloral ou l'alcool.

II. — Etude des associations d'hypnotiques.

J'ai déterminé le pouvoir hypnotique et construit les courbes d'action des associations alcool-chloral, alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée, successivement chez le Rat et la Souris.

A. — ACTION DES ASSOCIATIONS D'HYPNOTIQUES CHEZ LE RAT.

1° *Action de l'association alcool-chloral.*

Pour construire les courbes d'action de cette association, j'ai fait varier dans des limites très larges l'un et l'autre constituant du mélange et j'ai effectué chaque détermination du temps de sommeil sur des groupes de 4 à 12 animaux.

Etant donné la rapidité de fixation et d'élimination de l'alcool éthylique, j'ai toujours administré cette substance en second lieu, après l'injection de chloral.

Les diverses associations que j'ai utilisées pour l'étude de l'action simultanée de ces deux hypnotiques sont les suivantes :

a) 1,6 mg. d'alcool (66 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de chloral variant de 0,1 mg. (44 % de la dose liminaire active) à 0,3 mg. (133 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 1, fig. 4) ;

b) 2,4 mg. d'alcool (dose liminaire active) par g. et des doses de chloral variant de 0,05 mg. (22 % de la dose liminaire active) à 0,33 mg. (147 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 1, fig. 5) ;

c) 3,2 mg. d'alcool (133 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de chloral variant de 0,05 mg. (22 % de la dose liminaire active) à 0,25 mg. (111 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 2, fig. 4).

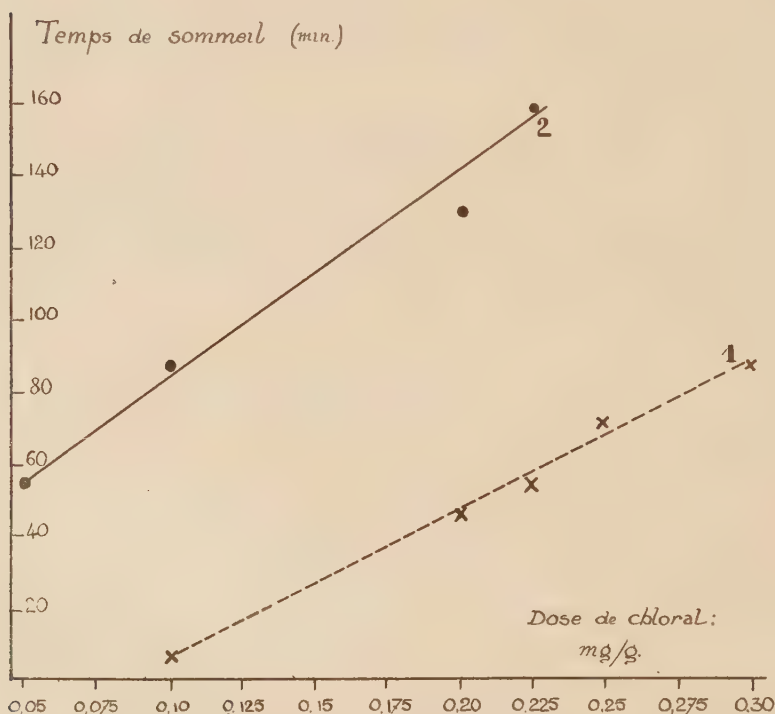


FIGURE 4. — Action de l'association de doses variables de chloral avec 1,6 mg. d'alcool par g. (66 % de la dose liminaire active) et 3,2 mg. d'alcool par g. (133 % de la dose liminaire active), chez le Rat.

1 : courbe d'action de l'association de doses variables de chloral et de 1,6 mg. d'alcool par g. ;

2 : courbe d'action de l'association de doses variables de chloral et de 3,2 mg. d'alcool par g.

Il m'a été impossible d'étudier des associations de doses très fortes d'alcool et de chloral, la toxicité du mélange étant supérieure à celle de chacun de ses composants.

Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau 12 et les courbes d'action de ces associations sont

TABLEAU 12. — *Action de l'association alcool-chloral chez le Rat.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose d'alcool (mg./g.)	Dose de chloral (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Somme des effets produits par les deux constituants utilisés seuls (min.)	Anesthésie : présence + absence —
5	1,6	0,1	6	0	—
5	1,6	0,2	44	0	+
5	1,6	0,225	52	20	+
5	1,6	0,25	70	42	+
6	1,6	0,3	84	77	+
6	2,4	0,05	6	2	+
5	2,4	0,1	38	2	+
5	2,4	0,2	101	2	+
5	2,4	0,225	104	22	+
11	2,4	0,25	110	44	+
			(6 morts)		
12	2,4	0,3	159	79	+
			(7 morts)		
			5 morts		
5	2,4	0,33	59	46	+
5	3,2	0,05	59	46	+
6	3,2	0,1	89	46	+
4	3,2	0,2	130	46	+
5	3,2	0,225	159	66	+
			(2 morts)		
5	3,2	0,25	4 morts		

représentées sur les figures 4 et 5. Dans presque toutes les expériences j'ai noté une disparition des réflexes, aussitôt après administration d'alcool.

Dans certains cas, en particulier pour les associations dans lesquelles j'ai utilisé la dose liminaire active ou les doses inactives de chloral et la dose liminaire active d'alcool, j'ai observé, au moment de l'injection d'alcool et après celle-ci, une accélération passagère de la respiration. Pour les associations ayant une action toxique, celle-ci

a lieu immédiatement après l'injection du deuxième hypnotique.

Il est intéressant de noter qu'il est possible, avec cette association, d'obtenir une durée de sommeil (159 minutes)

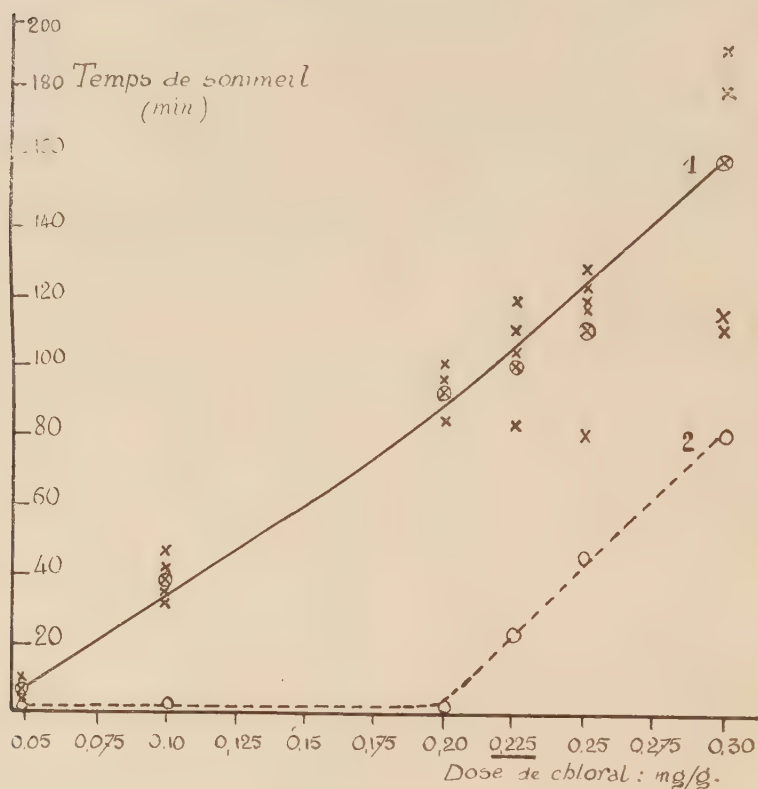


FIGURE 5. — Action de l'association de doses variables de chloral et de 2,4 mg. d'alcool par g. (dose liminaire active), chez le Rat.

1 : courbe d'action expérimentale de l'association ;

2 : courbe théorique d'addition.

Les divers points correspondant à la même dose d'hypnotique indiquent les différentes durées de sommeil obtenues dans une même série d'expériences.

La dose de chloral marquée d'un trait est la dose minimum active.

supérieure à celle pouvant être provoquée par la dose la plus élevée de chacun des constituants utilisé seul (111 et 140 minutes).

L'examen du tableau 12 montre que l'association alcool-chloral donne lieu, chez le Rat, à une potentialisation de l'action hypnotique. D'une part, l'association de certaines doses d'alcool et de chloral est susceptible de produire une durée de sommeil supérieure à celle qui est fournie par les doses les plus élevées d'alcool ou de chloral utilisées séparément et supportées par l'animal. D'autre part, même les associations de doses liminaires actives de ces deux substances produisent un phénomène d'anesthésie qui n'est jamais observé au même degré avec les deux constituants de l'association utilisés seuls.

Sur la figure 5, j'ai représenté : 1° une courbe d'action de l'association de doses variables de chloral et de 2,4 mg. d'alcool par g. (dose liminaire active) (courbe 1) ; 2° la courbe obtenue en portant en abscisses les mêmes doses de chloral et en ordonnées la somme des effets des deux constituants du mélange (courbe 2), que j'appelle dans toutes les associations étudiées la courbe théorique d'addition par opposition à la courbe expérimentale de l'association (courbe 1). On constate que la courbe d'addition (2) se place bien au-dessous de la courbe expérimentale (1).

2° Action de l'association alcool-butyléthylmalonylurée.

J'ai utilisé, pour déterminer le pouvoir hypnotique de cette association, les mélanges suivants :

a) 0,8 mg. d'alcool (33 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de butyléthylmalonylurée variant de 0,03 mg. (66 % de la dose liminaire active) à 0,05 mg. (111 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 1, fig. 6) ;

b) 1,6 mg. d'alcool (66 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de barbiturique variant de 0,02 mg. (44 % de la dose liminaire active) à 0,045 mg. (dose liminaire active) par g. (voir courbe 2, fig. 6) ;

c) 2,4 mg. d'alcool (dose liminaire active) par g. et des doses de barbiturique variant de 0,02 mg. (44 % de la dose liminaire active) à 0,1 mg. (222 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 1, fig. 7) ;

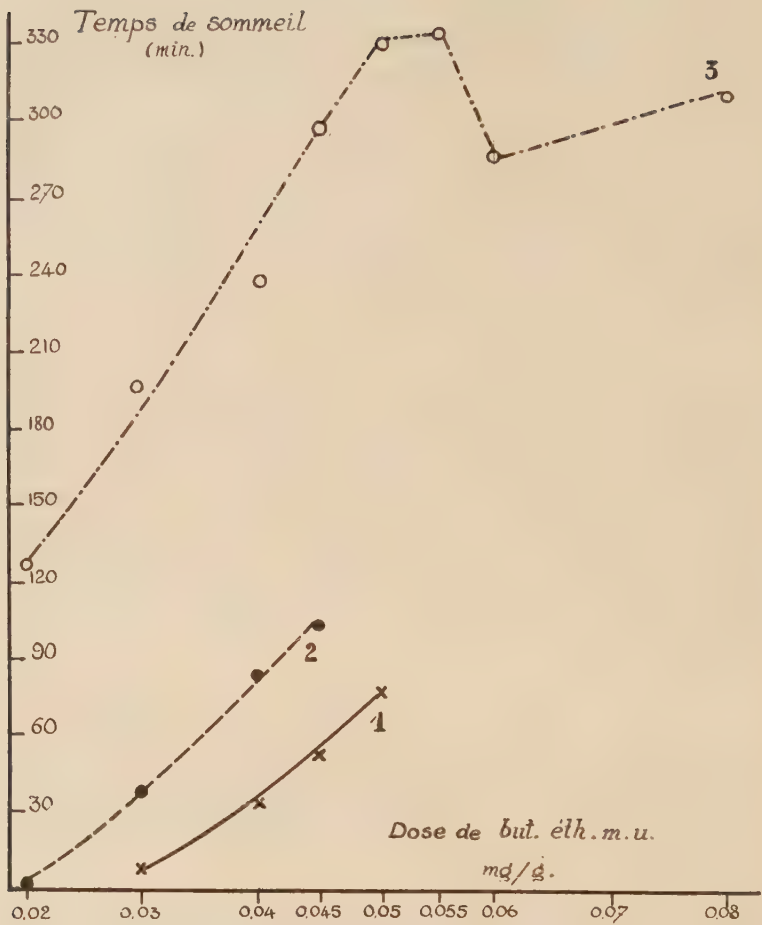


FIGURE 6. — Action de l'association de doses variables de butyléthylmalonylurée avec 0,8 mg. d'alcool (33 % de la dose liminaire active), 1,6 mg. d'alcool (66 % de la dose liminaire active) et 3,2 mg. d'alcool (133 % de la dose liminaire active) par g., chez le Rat.

- 1 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 0,8 mg. d'alcool par g. ;
2 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 1,6 mg. d'alcool par g. ;
3 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 3,2 mg. d'alcool par g.

d) 3,2 mg. d'alcool (133 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de butyléthylmalonylurée variant de 0,02 mg. (44 % de la dose liminaire active) à 0,1 mg. (222 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 3, fig. 6).

Pour chacune de ces associations, j'ai déterminé, sur des groupes de 4 à 8 animaux, le temps de sommeil et le degré de l'anesthésie.

J'ai toujours injecté d'abord le barbiturique, ensuite l'alcool. L'action hypnotique, accompagnée ou non d'un effet anesthésique, apparaît aussitôt après l'administration de la deuxième substance.

TABLEAU 13. — *Action de l'association alcool-butyléthylmalonylurée chez le Rat.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose d'alcool (mg./g.)	Dose de butyl-éthylmalonylurée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Somme des effets produits par les deux constituants utilisés seuls (min.)	Anesthésie : présence + absence —
4	0,8	0,03	9	0	—
4	0,8	0,04	33	0	—
4	0,8	0,045	50	11	—
4	0,8	0,05	75	54	—
4	1,6	0,02	1 1/2	0	—
4	1,6	0,03	34	0	—
4	1,6	0,04	80	0	—
4	1,6	0,045	103	11	—
4	2,4	0,02	70	2	—
4	2,4	0,03	101	2	—
4	2,4	0,04	153	2	—
5	2,4	0,045	191	13	+
4	2,4	0,05	254	56	+
5	2,4	0,055	221	79	+
5	2,4	0,06	322	101	+
5	2,4	0,08	319	150	+
5	2,4	0,1	4 morts		
4	3,2	0,02	124	46	+
4	3,2	0,03	199	46	+
4	3,2	0,04	238	46	+
4	3,2	0,045	297	57	+
4	3,2	0,05	329	100	+
8	3,2	0,055	331	123	+
6	3,2	0,06	287	145	+
5	3,2	0,08	306	194	+
5	3,2	0,1	(3 morts) 5 morts		

Pour les associations ayant une action toxique, la mort des animaux survient immédiatement après l'injection d'alcool.

Comme il ressort du tableau 13, dans lequel j'ai réuni les résultats de ces expériences, l'emploi simultané de ces deux hypnotiques peut produire un renforcement d'action considérable. Il est possible, avec certaines associations, d'obtenir, sans observer aucun effet toxique, une durée de sommeil de 331 minutes, alors que les durées de sommeil les plus élevées provoquées par chacun des constituants utilisé seul à des doses subtoxiques sont de 129 minutes pour le chloral, de 205 minutes pour la butyléthylmalonylurée.

J'ai représenté sur les figures 6 (courbes 1, 2, 3) et 7 (courbe 1), les courbes d'action correspondant aux diverses associations examinées.

De plus, sur la figure 7, j'ai construit pour l'association de 2,4 mg. d'alcool par g. (dose liminaire active) et de doses variables de butyléthylmalonylurée, à côté de la courbe d'action expérimentale (1) la courbe théorique d'addition (2), qui se trouve située bien au-dessous de la première.

3° Action de l'association chloral-butyléthylmalonylurée.

Pour étudier l'action de cette association, je me suis contentée d'effectuer quelques séries d'expériences sur des groupes de 5 ou 6 animaux, en utilisant des doses qui, dans l'examen des deux associations précédentes, m'ont permis de fournir les preuves les plus probantes de l'existence d'un phénomène de potentialisation. J'ai donc employé, dans ce cas, les mélanges suivants :

a) 0,1 mg. de chloral (44 % de la dose liminaire active) par g. et 0,03 mg. (66 % de la dose liminaire active) et 0,045 mg. (dose liminaire active) de butyléthylmalonylurée par g. ;

b) 0,225 mg. de chloral (dose liminaire active) par g. et les doses suivantes de barbiturique : 0,03 mg. (66 % de la

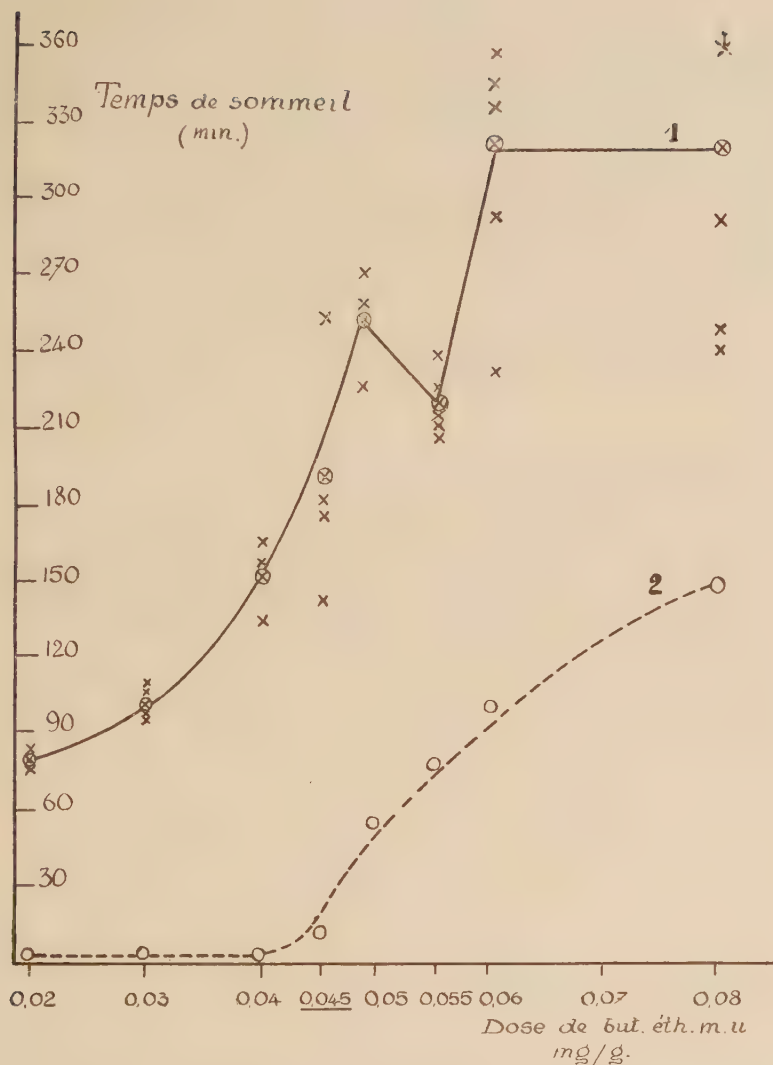


FIGURE 7. — Action de l'association de doses variables de butylmethylmalonylurée et de 2,4 mg. d'alcool par g. (dose liminaire active), chez le Rat.

- 1 : courbe d'action expérimentale de l'association ;
2 : courbe théorique d'addition.

Les divers points correspondant aux mêmes doses d'hypnotique indiquent les différentes durées de sommeil obtenues dans une même série d'expériences.

La dose de barbiturique marquée d'un trait est la dose liminaire active.

dose liminaire active) et 0,045 mg. (dose liminaire active) par g. ;

c) 0,25 mg. de chloral (111 % de la dose liminaire active) par g. et 0,05 mg. de butyléthylmalonylurée (111 % de la dose liminaire active) par g. ;

d) 0,3 mg. de chloral (133 % de la dose liminaire active) par g. et 0,06 mg. de barbiturique (132 % de la dose liminaire active) par g.

Les résultats obtenus avec ces diverses associations sont consignés dans le tableau 14.

TABLEAU 14. — *Action de l'association chloral-butyléthylmalonylurée chez le Rat.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose de chloral (mg./g.)	Dose de butyl-éthylmalonylurée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Somme des effets produits par les deux constituants utilisés seuls (min.)	Anesthésie : présence + absence —
5	0,1	0,03	40	0	—
5	0,1	0,045	71	11	—
5	0,225	0,03	94	20	—
6	0,225	0,045	136	31	—
5	0,25	0,05	189	96	—
5	0,3	0,05	162	131	—
5	0,3	0,06	(3 morts) 5 morts		

Le chloral a toujours été injecté après le barbiturique. D'ailleurs, en l'administrant avant la butyléthylmalonylurée, en particulier dans l'association de 0,1 mg. de chloral par g. et de 0,045 mg. de barbiturique par g., j'ai obtenu pour le temps de sommeil un chiffre identique à celui noté dans le premier cas.

Pour aucun des mélanges utilisés je n'ai observé la disparition des réflexes. J'ai constaté fréquemment après administration de ces deux hypnotiques, un ralentissement de la respiration. La toxicité de l'association chloral-butyl-

éthylmalonylurée est bien supérieure à celle de ses composants utilisés chacun séparément. Les effets toxiques ne se manifestent que plusieurs minutes après l'injection des deux substances. La mort des animaux semble être due à une paralysie bulbaire.

Comme le montre le tableau 14, l'association chloral-butyléthylmalonylurée donne lieu chez le Rat à une faible potentialisation d'action. On peut obtenir, dans certains cas, une durée de sommeil de 189 minutes, supérieure au sommeil le plus prolongé observé avec le chloral seul (111 minutes).

B. — ACTION DES ASSOCIATIONS D'HYPNOTIQUES CHEZ LA SOURIS.

1° Action de l'association alcool-chloral.

Pour étudier l'action simultanée de l'alcool et de l'hydrate de chloral, j'ai administré à des groupes de 9 à 20 Souris des associations diverses contenant des proportions très variables de l'un et l'autre constituant et notamment :

a) 1,6 mg. d'alcool (57 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de chloral variant de 0,2 mg. (72 % de la dose liminaire active) à 0,325 mg. (118 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 1, fig. 8);

b) 2,4 mg. d'alcool (86 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de chloral variant de 0,1 mg. (36 % de la dose liminaire active) à 0,35 mg. (127 % de la dose liminaire active) par g. voir (courbe 2, fig. 8);

c) 3,2 mg. d'alcool (114 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de chloral comprises entre 0,1 mg. (36 % de la dose liminaire active) et 0,35 mg. (127 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 1, fig. 9).

Les injections d'alcool ont été pratiquées 3 minutes après celles d'hydrate de chloral. Le sommeil et l'anesthésie, lorsque cette dernière est obtenue, apparaissent au même

moment, aussitôt après l'administration du deuxième hypnotique. Pour chacune des associations utilisées, j'ai déterminé avec précision le temps de sommeil et le degré d'anesthésie. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 15.

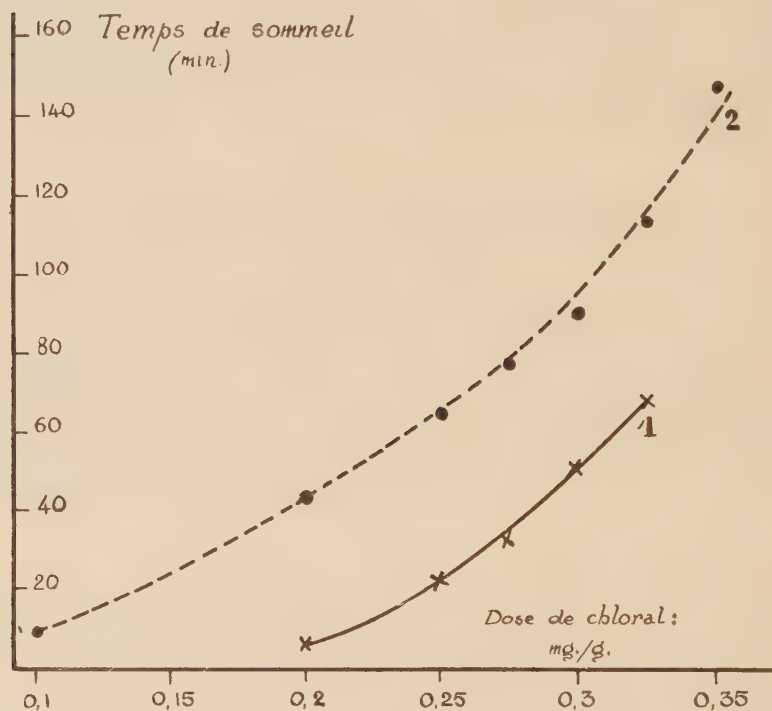


FIGURE 8. — Action de l'association de doses variables de chloral avec 1,6 mg. d'alcool (57 % de la dose liminaire active) et 2,4 mg. d'alcool (86 % de la dose liminaire active) par g., chez la Souris.

1 : courbe d'action de l'association de doses variables de chloral et de 1,6 mg. d'alcool par g. ;

2 : courbe d'action de l'association de doses variables de chloral et de 2,4 mg. d'alcool par g.

J'ai représenté sur les figures 8 (courbes 1 et 2) et 9 (courbe 1) les courbes d'action des associations étudiées.

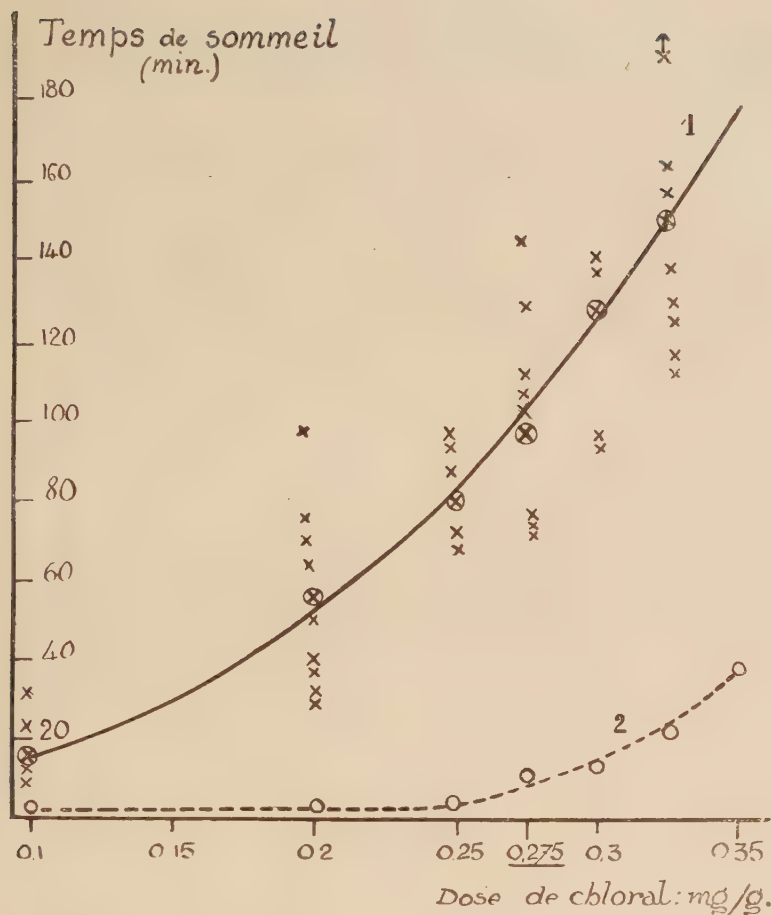


FIGURE 9.— Action de l'association de doses variables de chloral et de 3.2 mg. d'alcool par g. (114 % de la dose liminaire active), chez la Souris.

- 1 : courbe d'action expérimentale de l'association ;
- 2 : courbe théorique d'addition.

Les divers points correspondant à la même dose d'hypnotique indiquent les différentes durées de sommeil obtenues dans une même série d'expériences.

La dose de chloral marquée d'un trait est la dose liminaire active.

J'ai représenté sur la figure 9 pour l'association de doses variables de chloral et de 3,2 mg. d'alcool par g. (114 % de la

dose liminaire active) la courbe expérimentale (1) et la courbe théorique d'addition (2). La courbe expérimentale se place constamment au-dessus de la courbe théorique d'addition.

TABLEAU 15. — *Action de l'association alcool-chloral chez la Souris.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose d'alcool (mg./g.)	Dose de chloral (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Somme des effets produits par les deux constituants utilisés seuls (min.)	Anesthésie : présence + absence —
10	1,6	0,2	5	0	—
10	1,6	0,25	22	0	—
9	1,6	0,275	32	8	—
10	1,6	0,3	50	12	—
10	1,6	0,325	66	23	+
10	2,4	0,1	9	0	+
16	2,4	0,2	42	0	+
11	2,4	0,25	64	0	+
10	2,4	0,275	79	8	+
9	2,4	0,3	90	12	+
10	2,4	0,325	113	23	+
12	2,4	0,35	145	36	+
			(4 morts)		
10	3,2	0,1	19	2	+
10	3,2	0,2	55	2	+
10	3,2	0,25	80	2	+
10	3,2	0,275	95	10	+
11	3,2	0,3	125	14	+
11	3,2	0,325	147	25	+
20	3,2	0,35	178	38	+
			(3 morts)		

Il est intéressant de noter qu'il est possible, avec certaines associations utilisées, d'obtenir, sans que la mortalité des animaux dépasse 30 %, des durées de sommeil (145 à 178 minutes) bien supérieures à celles obtenues avec la dose la plus élevée de chloral (36 minutes) ou d'alcool (74 minutes) et même supérieures à la somme de ces durées de sommeil (110 minutes) provoqué isolément.

Lorsqu'on emploie des mélanges d'alcool et de chloral ayant une action toxique, celle-ci se manifeste soit immédiatement après la deuxième injection, soit après quelques minutes seulement. Dans ce cas, j'ai observé fréquemment,

après la mort de l'animal, de légers tremblements musculaires caractéristiques de l'intoxication par le chloral.

2° Action de l'association alcool-butyléthylmalonylurée (1).

Dans toutes les expériences, l'alcool a été administré après le barbiturique.

Pour déterminer le pouvoir hypnotique de cette association et pour examiner si les deux substances étaient susceptibles de donner lieu à un phénomène de potentialisation, j'ai étudié successivement l'action des mélanges suivants :

a) 1,6 mg. d'alcool (57 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de butyléthylmalonylurée variant de 0,04 mg. (67 % de la dose liminaire active) à 0,065 mg. (dose liminaire active) par g. (voir courbe 1, fig. 10) ;

b) 2,4 mg. d'alcool (86 % de la dose liminaire active) par g. et des quantités croissantes de barbiturique comprises entre 0,03 mg. (46 % de la dose liminaire active) et 0,15 mg. (231 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 2, fig. 10) ;

c) 3,2 mg. d'alcool (114 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de barbiturique variant de 0,03 mg. (46 % de la dose liminaire active) à 0,15 mg. (231 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 1, fig. 11) ;

d) 3,6 mg. d'alcool (128 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de butyléthylmalonylurée variant de 0,065 mg. (dose liminaire active) à 0,15 mg. (231 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 3, fig. 10).

J'ai réuni dans le tableau 16 les résultats moyens obtenus avec ces diverses associations, sur des groupes de 8 à 21 animaux. J'ai noté dans chaque expérience le temps de sommeil, la présence ou l'absence de l'anesthésie.

Les courbes 1, 2, 3 de la figure 10 et la courbe 1 de la figure 11 correspondent aux courbes d'action de ces associations.

1. Une partie des résultats obtenus avec cette association a été publiée antérieurement : L. Olszycka (1935).

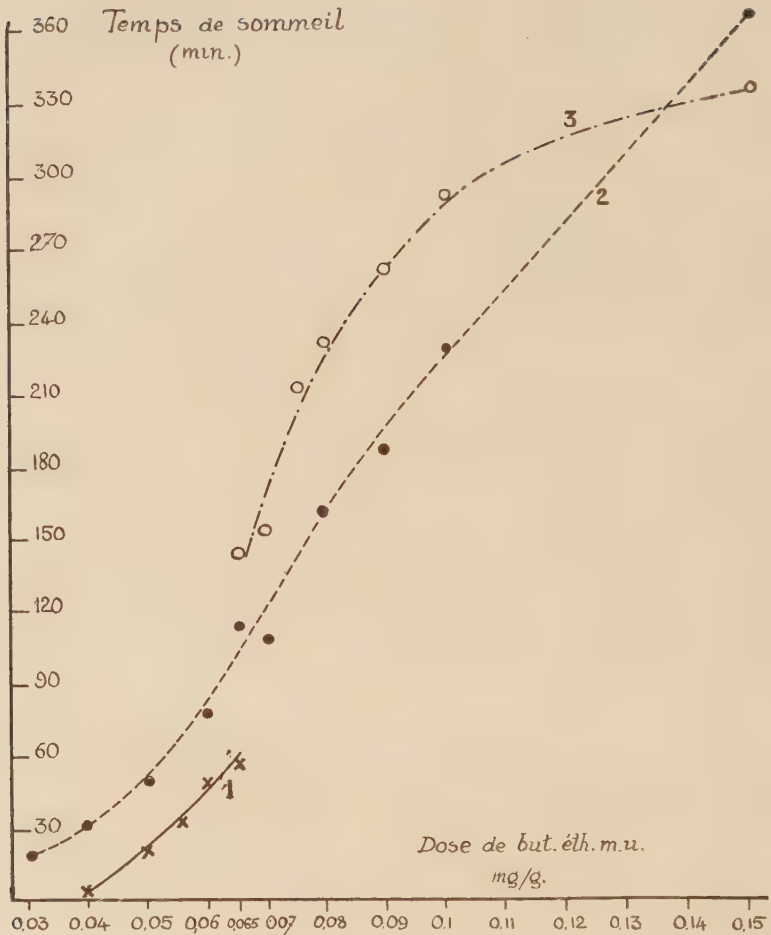


FIGURE 10. — Action de l'association de doses variables de butyléthylmalonylurée, avec 1,6 mg. d'alcool (57 % de la dose liminaire active), 2,4 mg. d'alcool (86 % de la dose liminaire active) et 3,6 mg. d'alcool (128 % de la dose liminaire active), par g., chez la Souris.

- 1 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 1,6 mg. d'alcool par g. ;
- 2 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 2,4 mg. d'alcool par g. ;
- 3 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 3,6 mg. d'alcool par g.

TABLEAU 16. — *Action de l'association alcool-butyléthylmalonylurée chez la Souris.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose d'alcool (mg./g.)	Dose de butyléthylmalonylurée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Somme des effets produits par les deux constituants utilisés seuls (min.)	Anesthésie : présence + absence —
10	1,6	0,04	2	0	—
10	1,6	0,05	22	0	—
10	1,6	0,055	32	0	—
10	1,6	0,06	49	0	—
10	1,6	0,065	59	9	—
10	2,4	0,03	20	0	—
10	2,4	0,04	32	0	—
10	2,4	0,05	50	0	—
10	2,4	0,06	78	0	—
10	2,4	0,065	116	9	+
12	2,4	0,07	113	38	+
10	2,4	0,075	168	71	+
11	2,4	0,08	160	81	+
11	2,4	0,09	185	135	+
10	2,4	0,10	228	165	+
10	2,4	0,15	364	345	+
			(5 morts)		
10	3,2	0,03	29	2	—
8	3,2	0,04	47	2	—
8	3,2	0,05	80	2	—
8	3,2	0,06	112	2	—
10	3,2	0,065	131	11	+
11	3,2	0,07	131	40	+
11	3,2	0,075	153	73	+
10	3,2	0,08	196	83	+
9	3,2	0,09	178	137	+
10	3,2	0,10	235	167	+
10	3,2	0,15	327	347	+
			(7 morts)		
11	3,6	0,065	144	12	+
8	3,6	0,07	152	41	+
10	3,6	0,075	212	74	+
10	3,6	0,08	230	84	+
10	3,6	0,09	260	138	+
10	3,6	0,10	290	168	+
21	3,6	0,15	333	348	+
			(7 morts)		

L'examen des résultats obtenus montre qu'il est possible, en administrant simultanément certaines doses d'alcool et de butyléthylmalonylurée, de provoquer une action hypno-

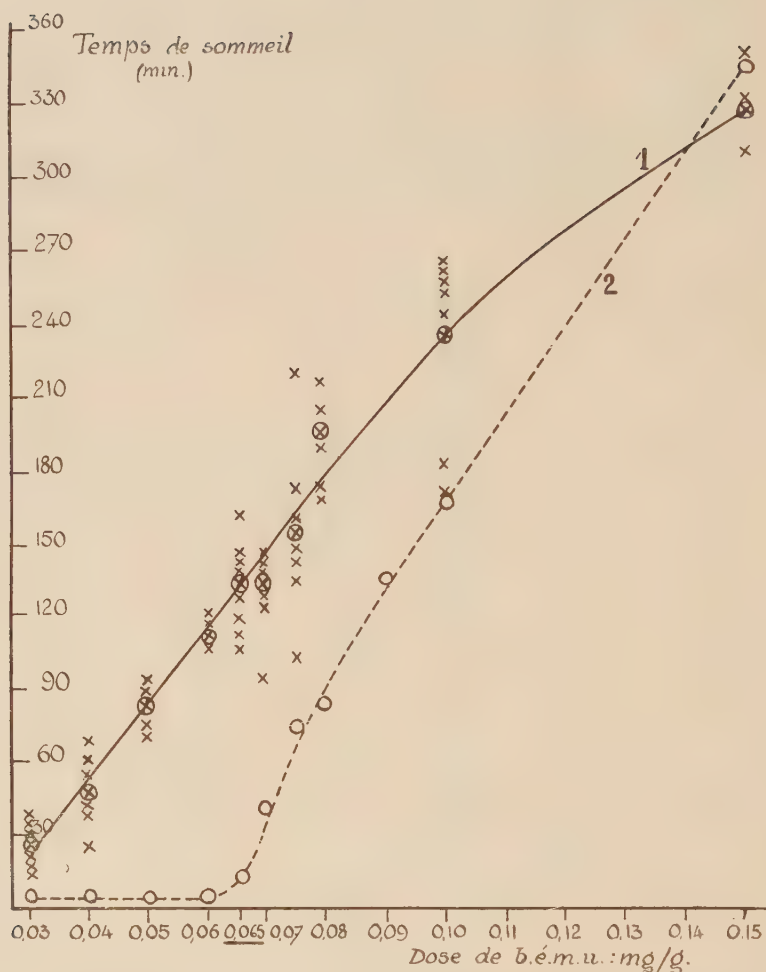


FIGURE 11. — Action de l'association de doses variables de butyléthylmalonylurée et de 3,2 mg. d'alcool par g. (114 % de la dose liminaire active), chez la Souris.

- 1 : courbe d'action expérimentale de l'association ;
- 2 : courbe théorique d'addition.

Les divers points correspondant aux mêmes doses d'hypnotique indiquent les différentes durées de sommeil obtenues dans une même série d'expériences.

La dose de butyléthylmalonylurée marquée d'un trait est la dose liminaire active.

tique plus prolongée que l'action hypnotique maxima observée avec l'alcool seul ou la butyléthylmalonylurée seule. De plus, de la figure 11, sur laquelle j'ai représenté, à côté de la courbe expérimentale d'une association, sa courbe théorique d'addition, il ressort que la courbe expérimentale se place bien au-dessus de la courbe d'addition.

TABLEAU 17. — Action de l'alcool dans l'intoxication expérimentale par la butyléthylmalonylurée, chez la Souris.

Nombre d'animaux utilisés	Dose de butyléthyl-malonylurée (mg./g.)	Dose d'alcool (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Nombre d'animaux morts
1) Injection d'alcool 1/2 heure après le barbiturique.				
5	0,08	2,4	156	9
5	0,08	3,2	221	
8	0,1	2,4	196	
10	0,1	3,2		
2) Injection d'alcool 1 heure après le barbiturique.				
12	0,1	2,4	125	5
10	0,1	3,2	204	

Du tableau 16, il ressort que la toxicité des constituants de l'association n'est pas modifiée par l'emploi simultané des deux hypnotiques.

Quelques auteurs [Urechia et Dragomir (1934), Carrière, Huriez et Willoquet (1934), Allegri (1935)] ont montré, que chez les hommes et certains animaux, comme le Lapin, intoxiqués avec des barbituriques, le rétablissement peut être provoqué ou accéléré par des injections répétées d'alcool éthylique, qui jouerait un rôle antagoniste vis-à-vis des barbituriques.

Il me paraissait intéressant d'examiner, si un résultat analogue pouvait être obtenu chez des Souris ayant reçu des doses fortes de butyléthylmalonylurée. A cet effet, j'ai administré, par la voie intraveineuse, à des groupes de 5 à 12 animaux, 0,08 mg. et 0,1 mg. de butyléthylmalonylurée par g. et, 1/2 heure ou 1 heure après, à l'exemple des auteurs ci-dessus, 2,4 mg. ou 3,2 mg. d'alcool par g. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 17.

Du tableau 17 il ressort que l'alcool injecté non seulement ne provoque pas le réveil de ces animaux, mais prolonge le sommeil dû au barbiturique ; les durées de sommeil obtenues sont comparables à celles observées après injection des mêmes doses d'hypnotiques à 3 minutes d'intervalle.

De plus, dans l'administration de 0,1 mg. de butyléthylmalonylurée par g. et de 3,2 mg. d'alcool par g. à 1/2 heure et à 1 heure d'intervalle, la mortalité des animaux (90 % et 50 %) est plus grande que celle (30 %) observée après injection de la même dose de barbiturique seul ou après administration simultanée de ces deux doses d'hypnotiques ; la quantité d'alcool employée n'est pas toxique.

3° Action de l'association chloral-butyléthylmalonylurée.

L'injection de chloral a été pratiquée après celle de la butyléthylmalonylurée. L'apparition du sommeil suit immédiatement l'administration du deuxième hypnotique ; quelques minutes après, on note, dans certains cas, une disparition des réflexes.

Pour étudier l'action simultanée de ces substances, j'ai utilisé les associations suivantes :

a) 0,1 mg. de chloral (36 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de butyléthylmalonylurée variant de 0,05 mg. (77 % de la dose liminaire active) à 0,09 mg. (138 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 1, fig. 12) ;

b) 0,2 mg. de chloral (72 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de barbiturique variant de 0,03 mg. (46 % de la dose liminaire active) à 0,09 mg. (138 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 2, fig. 12) ;

c) 0,25 mg. de chloral (91 % de la dose liminaire active) par g. et des quantités de barbiturique comprises entre 0,03 mg. (46 % de la dose liminaire active) et 0,09 mg. (138 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 3, fig. 12) ;

d) 0,275 mg. de chloral (dose liminaire active) par g. et des doses de butyléthylmalonylurée variant de 0,03 mg. (46 % de la

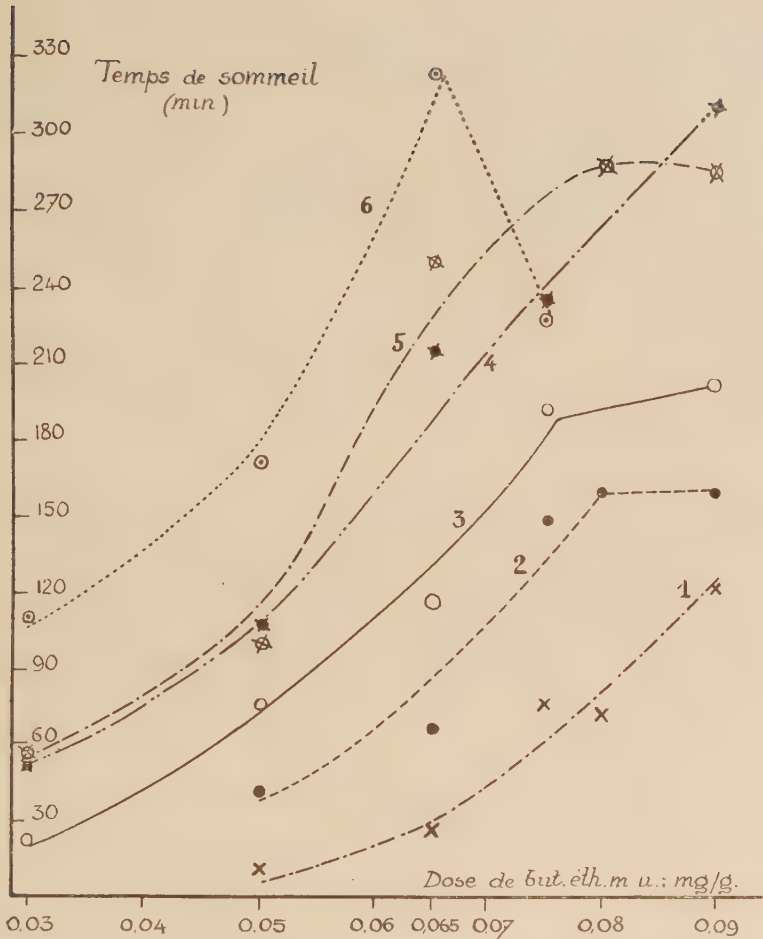


FIGURE 12. — Action de l'association de doses variables de butyléthylmalonylurée et de doses de chloral comprises entre 0,1 mg. (36 % de la dose liminaire active) et 0,35 mg. (127 % de la dose liminaire active) par g., chez la Souris.

- 1 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 0,1 mg. de chloral par g. ;
- 2 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 0,2 mg. de chloral par g. ;
- 3 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 0,25 mg. de chloral par g. ;
- 4 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 0,3 mg. de chloral par g. ;
- 5 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 0,325 mg. de chloral par g. ;
- 6 : courbe d'action de l'association de doses variables de barbiturique et de 0,35 mg. de chloral par g.

dose liminaire active) à 0,09 mg. (138 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 1, fig. 13) ;

e) 0,3 mg. de chloral (109 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de barbiturique variant de 0,03 mg. (46 % de la dose liminaire active) à 0,09 mg. (138 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 4, fig. 12) ;

f) 0,325 mg. de chloral (118 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de barbiturique variant de 0,03 mg. (46 % de la dose liminaire active) à 0,09 mg. (138 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 5, fig. 12) ;

g) 0,35 mg. de chloral (127 % de la dose liminaire active) par g. et des doses de barbiturique comprises entre 0,03 mg. (46 % de la dose liminaire active) et 0,075 mg. (115 % de la dose liminaire active) par g. (voir courbe 6, fig. 12).

Le tableau 18 réunit les résultats obtenus dans ces expériences, effectuées sur des groupes de 9 à 15 animaux.

Les courbes d'action de ces associations sont représentées sur les figures 12 (courbes 1, 2, 3, 4, 5, 6) et 13 (courbe 1).

Les sept associations examinées peuvent donner lieu à un phénomène de potentialisation. Le sommeil le plus long observé dans ces expériences est de 324 minutes ; l'action hypnotique la plus prolongée pouvant être obtenue avec le chloral seul est de 37 minutes.

J'ai représenté sur la figure 13, pour l'association de doses variables de butyléthylmalonylurée et de 0,275 mg. de chloral par g. (dose liminaire active), la courbe expérimentale (1) et la courbe théorique d'addition (2), qui est constamment située au-dessous de la première.

En examinant l'action de l'association chloral-butyléthylmalonylurée, j'ai observé fréquemment, après administration des deux hypnotiques, des troubles très nets de la respiration ; ces troubles disparaissent après 30 à 60 secondes pour les doses faibles ou moyennes, mais ils peuvent, pour les doses fortes, provoquer la mort de l'animal. Dans ce cas, j'ai toujours constaté des tremblements musculaires caractéristiques de l'intoxication par le chloral.

TABLEAU 18. — *Action de l'association chloral-butyléthylmalonylurée chez la Souris.*

Nombre d'animaux utilisés	Dose de chloral (mg./g.)	Dose de butyléthylmalonylurée (mg./g.)	Temps de sommeil (min.)	Somme des effets produits par les deux constituants utilisés seuls (min.)	Anesthésie : présence + absence —
11	0,1	0,05	7	0	—
10	0,1	0,065	26	9	—
11	0,1	0,075	76	71	—
15	0,1	0,08	73	81	—
10	0,1	0,09	123	135	—
10	0,2	0,05	40	0	—
10	0,2	0,065	66	9	—
10	0,2	0,075	151	71	—
9	0,2	0,08	160	81	—
9	0,2	0,09	158	135	+
10	0,25	0,03	24	0	—
10	0,25	0,05	74	0	—
10	0,25	0,065	118	9	—
10	0,25	0,075	193	71	—
10	0,25	0,08	143	81	+
10	0,25	0,09	204	135	—
10	0,275	0,03	28	8	—
10	0,275	0,05	95	8	—
10	0,275	0,065	161	17	+
10	0,275	0,075	186	79	+
9	0,275	0,08	180	89	+
10	0,275	0,09	236	143	+
			(5 morts)		
10	0,3	0,03	50	12	—
10	0,3	0,05	113	12	—
10	0,3	0,065	213	21	+
10	0,3	0,075	238	83	+
10	0,3	0,08	193	93	+
9	0,3	0,09	314	147	+
			(5 morts)		
9	0,325	0,03	52	23	—
10	0,325	0,05	114	23	—
10	0,325	0,065	251	32	—
10	0,325	0,075	226	94	+
10	0,325	0,08	279	104	+
10	0,325	0,09	275	158	—
			(5 morts)		
10	0,35	0,03	107	36	—
10	0,35	0,05	172	36	—
11	0,35	0,065	324	45	—
10	0,35	0,075	237	107	—
			(5 morts)		

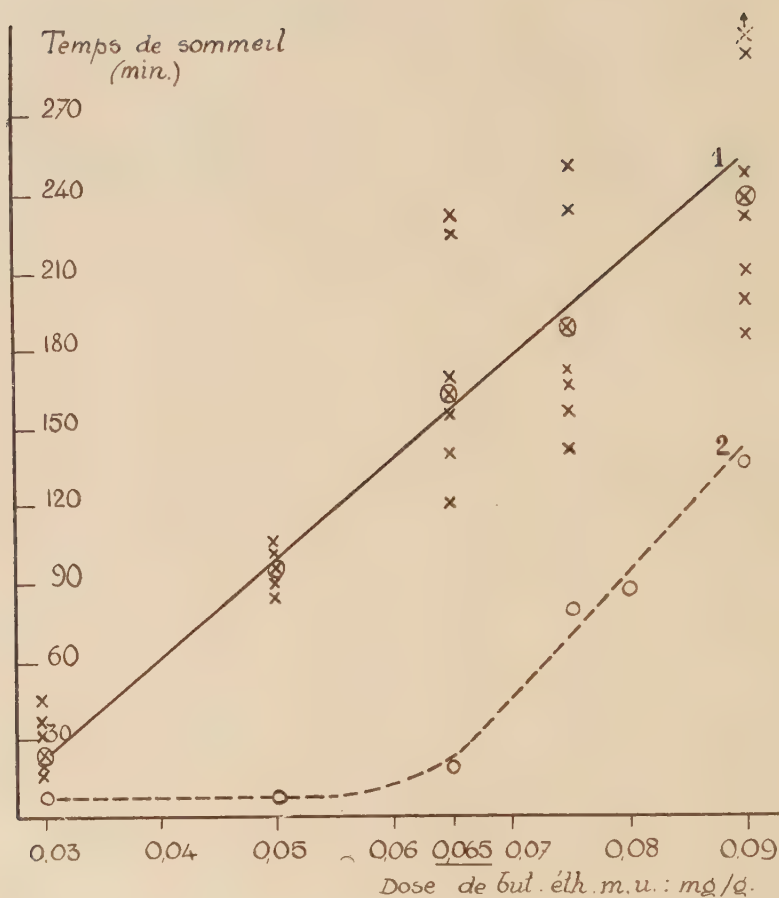


FIGURE 13. — Action de l'association de doses variables de butyléthylmalonylurée et de 0,275 mg. de chloral par g. (dose liminaire active), chez la Souris.

- 1 : courbe d'action expérimentale de l'association ;
2 : courbe théorique d'addition.

Les divers points correspondant à la même dose d'hypnotique indiquent les différentes durées de sommeil obtenues dans une même série d'expériences.

La dose de butyléthylmalonylurée marquée d'un trait est la dose liminaire active.

RÉSUMÉ

1° Les courbes d'action du chloral et de la butyléthylmalonylurée sont nettement différentes de celle de l'alcool éthylique, aussi bien chez le Rat que chez la Souris.

Pour toutes les associations étudiées, les courbes d'action sont comparables entre elles et se rapprochent sensiblement d'une droite ; elles peuvent présenter quelques irrégularités dans le cas d'associations de doses élevées des deux constituants (voir courbe 3, figure 6 ; courbe 1, figure 7 ; courbe 3, figure 10 ; courbes 2, 3, 5, 6, figure 12).

2° Les trois associations examinées donnent lieu, chez le Rat et la Souris, dans les conditions d'expérience que j'ai adoptées, à une potentialisation importante de l'action hypnotique : pour certaines associations qui apparaissent les plus intéressantes, la courbe d'action expérimentale, qui n'est d'ailleurs pas parallèle à la courbe théorique d'addition, est toujours bien au-dessus de celle-ci (voir figures 5, 7, 9, 11, 13) ; dans cette comparaison, je n'ai pas tenu compte de l'état antérieur des cellules provoqué par des doses d'hypnotiques n'amenant pas de sommeil. D'autre part, *on peut obtenir avec certaines associations une action hypnotique plus prolongée qu'avec chaque constituant seul utilisé à la dose la plus forte supportée par l'animal.*

3° De l'ensemble de ces faits il résulte que, pour mettre en évidence un phénomène de potentialisation d'action, on ne doit pas se limiter à l'examen de quelques doses. Il est nécessaire, dans ce cas, d'effectuer une étude complète des associations en faisant varier dans des limites très larges l'un et l'autre constituant du mélange.

QUATRIÈME CHAPITRE

Etude des actions secondaires des associations d'hypnotiques.

Etant donné l'existence d'une potentialisation de l'action hypnotique, on peut se demander si ce phénomène n'est pas la conséquence d'une augmentation de la pénétration générale des hypnotiques utilisés en association. L'étude des actions secondaires des associations qui, dans ce cas, devraient également être potentialisées, peut fournir un renseignement à cet égard. Si les effets secondaires ne sont pas renforcés, on peut encore supposer que seule la pénétration élective dans les cellules de l'encéphale est améliorée dans l'association et une étude de la fixation des hypnotiques sur le tissu cérébral doit alors être entreprise.

D'autre part, il m'a paru intéressant, à un point de vue moins théorique et plus pratique, de rechercher si le phénomène d'exaltation d'action observée est accompagné d'une augmentation proportionnelle des autres actions pharmacodynamiques secondaires. L'intérêt pratique des associations médicamenteuses consiste essentiellement à éviter l'augmentation des actions secondaires qui pourraient être accompagnées de manifestations désagréables ou même d'effets toxiques.

Dans ce chapitre, j'examinerai successivement l'action des hypnotiques alcool, chloral, butyléthylmalonylurée et celle des associations alcool-chloral, alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée sur la pression

artérielle, le cœur isolé, le péristaltisme intestinal, les échanges respiratoires (1).

I. — Action des associations d'hypnotiques sur la pression artérielle.

Je décrirai successivement la technique utilisée pour l'examen de l'action sur la pression artérielle du Lapin des hypnotiques alcool, chloral, butyléthylmalonylurée, administrés seuls ou en association, et les résultats obtenus dans cette étude.

A. — Technique.

Chez un Lapin, on isole la carotide dans laquelle on introduit une canule de verre mise en relation, au moyen d'un tube de caoutchouc rempli de liquide anticoagulant, avec un manomètre à mercure. Les variations de la pression artérielle, transmises à un stylet inscripteur dont est muni le manomètre, s'inscrivent sur un cylindre enregistreur.

A côté de la carotide, on dénude la veine jugulaire dans laquelle on fixe une petite canule métallique. Par l'intermédiaire de cette canule toutes les substances sont introduites directement dans la circulation.

La pression artérielle du Lapin normal varie entre 100 et 120 mm. de mercure. Les hypnotiques employés ainsi que leurs associations produisent, dans tous les cas, une baisse de la pression d'autant plus marquée que la dose de substance utilisée est plus élevée. J'ai apprécié l'importance de cette action en mesurant, en mm., sur les tracés obtenus, la grandeur de l'hypotension provoquée.

Les solutions d'hypnotiques que j'ai utilisées dans cette étude ont été les suivantes :

1. Etant donné le point de vue très spécial auquel je me suis placée, je n'ai pas mentionné, dans ce chapitre, tous les travaux effectués par divers auteurs sur les actions secondaires des hypnotiques.

solution d'alcool éthylique à 60 % dans du sérum glucosé à 55 ‰ ;

solution d'hydrate de chloral à 10 % ;

solution de butyléthylmalonylurée à 2,5 % renfermant une quantité de carbonate de sodium nécessaire pour solubiliser le barbiturique.

Dans l'étude des associations, les deux substances ont été injectées simultanément.

B. — Action des hypnotiques et de leurs associations sur la pression artérielle du Lapin.

Pour chacune des associations envisagées, j'ai examiné, sur le même animal, l'action de l'association comparativement aux actions provoquées isolément par les deux constituants du mélange.

La réponse à une même dose d'hypnotique pouvant varier au cours de l'expérience, il est nécessaire, pour effectuer une comparaison justifiée des effets obtenus, d'examiner aussitôt avant ou après l'administration de l'association, l'action de chaque dose d'hypnotique faisant partie de cette association.

1° ACTION DE L'ALCOOL, DU CHLORAL (1) ET DE LEUR ASSOCIATION.

J'ai injecté à deux Lapins, soit isolément, soit simultanément, des doses d'alcool et de chloral produisant des hypotensions plus ou moins fortes (12 à 54 mm. Hg). Les résultats obtenus dans ces expériences sont consignés dans le tableau 19.

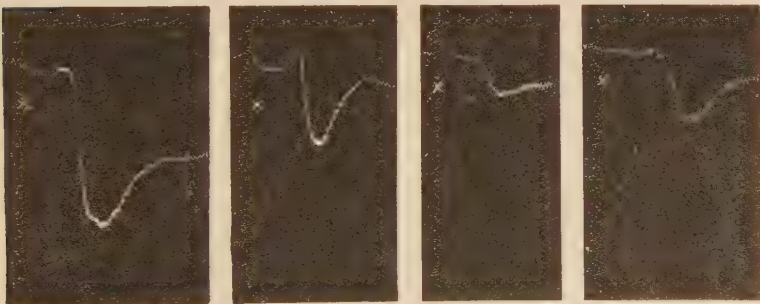
Du tableau 19 il ressort, que l'association alcool-chloral exerce sur la pression artérielle du Lapin une action soit légèrement supérieure (Lapin n° 1), soit légèrement ou

1. Kobayashi (1935) obtient, sous l'influence de l'hydrate de chloral, une baisse de la pression artérielle, chez le Lapin.

nettement inférieure (Lapin n° 2, voir tracé 1) à la somme des effets des deux constituants du mélange.

TABLEAU 19. — *Action de l'alcool, du chloral et de l'association de ces deux hypnotiques sur la pression artérielle du Lapin.*

Lapins		Alcool		Chloral		Association alcool-chloral		
N°	Poids (kg.) Sexe	Dose inj. (cg./kg.)	Baisse de pression (mm. Hg)	Dose ini. (cg./kg.)	Baisse de pression (mm. Hg)	Doses i j. (cg./kg.)		Baisse de pression (mm. Hg)
						Alcool	Chloral	
1	3,3 ♂	14,5	26	3	12	14,5	3	46
		29	54					
		14,5	34					
2	2,6 ♂	18,5	28	3	12	18,5	3	46
						18,5	3	20



TRACÉ 1. — *Action de l'alcool, du chloral et de leur association sur la pression carotidienne du Lapin.*

Lapin N° 2, ♂, 2 kg. 6, reçoit en × 18,5 cg. d'alcool par kg. et 3 cg. de chloral par kg. ; 18,5 cg. d'alcool par kg. ; 3 cg. de chloral par kg. ; 18,5 cg. d'alcool par kg. et 3 cg. de chloral par kg.

2° ACTION DE L'ALCOOL, DE LA BUTYLÉTHYLMALONYLURÉE ET DE LEUR ASSOCIATION.

J'ai injecté à quatre Lapins des quantités variables d'alcool et de butyléthylmalonylurée produisant des hypotensions comprises entre 24 et 70 mm. Hg. J'ai ensuite étudié l'action de ces mêmes doses d'hypnotiques administrés simultanément. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 20.

Le tableau 20 montre que pour toutes les associations envisagées l'action hypotensive est inférieure à la somme des effets provoqués par chacun des constituants utilisé seul.

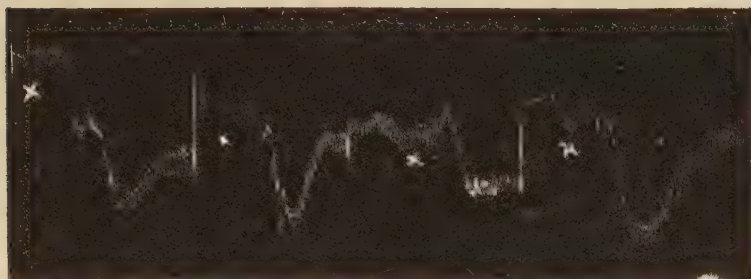
TABLEAU 20. — *Action de l'alcool, de la butyléthylmalonylurée et de l'association de ces deux hypnotiques sur la pression artérielle du Lapin.*

Lapins		Alcool		Butyléthylmalonylurée		Association alcool-butyléthylmalonylurée		
N°	Poids (kg.) Sexe	Dose inj. (cg./kg.)	Baisse de pression (mm. Hg)	Dose inj. (cg./kg.)	Baisse de pression (mm. Hg)	Doses inj. (cg./kg.)		Baisse de pression (mm. Hg)
						Alcool	Butyléthylmalonylurée	
3	3,0 ♂	24	34	1	84			
		24	24	0,5	30	24	0,5	36
4	2,5 ♂	29	36			24	0,5	48
		19	24	0,5	28	19	0,5	40
5	3,7 ♂	32	60	2	70	32	2	102
6	3,2 ♂	30	40	1	30	30	1	58
(v. tracé 2)						30	1	50

3° ACTION DU CHLORAL, DE LA BUTYLÉTHYLMALONYLURÉE ET DE LEUR ASSOCIATION.

J'ai examiné, sur trois Lapins, l'action hypotensive obtenue après administration successive de quantités de chloral

variant de 1,5 à 6 cg. par kg., de quantités de butyléthylmalonylurée variant de 0,5 à 2 cg. par kg. et de quelques associations utilisant les mêmes doses des deux hypnotiques.



TRACÉ 2. — Action de l'alcool, de la butyléthylmalonylurée et de leur association sur la pression carotidienne du Lapin.

Lapin N° 6, ♂, 3 kg. 2, reçoit en × 30 cg. d'alcool par kg. et 1 cg. de butyléthylmalonylurée par kg. ; 30 cg. d'alcool par kg. ; 1 cg. de butyléthylmalonylurée par kg. ; 30 cg. d'alcool par kg. et 1 cg. de butyléthylmalonylurée par kg.

TABLEAU 21. — Action du chloral, de la butyléthylmalonylurée et de l'association de ces deux hypnotiques sur la pression artérielle du Lapin.

Lapins		Chloral		Butyléthylmalonylurée		Association chloral-butyléthylmalonylurée		
N°	Poids (kg.) Sexe	Dose inj. (cg./kg.)	Baisse de pression (mm. Hg)	Dose inj. (cg./kg.)	Baisse de pression (mm. Hg)	Doses injectées (cg./kg.)		Baisse de pression (mm. Hg)
						Chloral	B.é.m.u.	
7	2,5 ♂	3	28	0,5	28	3	0,5	54
		1,5	12	0,5	18	1,5	0,5	18
8	3,2 ♂	6	42	1	30	6	1	74
		6	40	1	22	6	1	56
9	2,8 ♂	3	28	2	66	3	2	74
(Voir tracé 3)						3	2	54

Comme le montre le tableau 21, dans lequel j'ai réuni les résultats de ces expériences, la baisse de pression obtenue

nue avec l'association est tantôt sensiblement égale (Lapins n^{os} 7 et 8), tantôt nettement inférieure (Lapins n^{os} 7, 8, 9)



TRACÉ 3. — *Action du chloral, de la butyléthylmalonylurée et de leur association sur la pression carotidienne du Lapin.*

Lapin N^o 9, ♂, 2 kg. 8, reçoit en × 2 cg. de butyléthylmalonylurée par kg. et 3 cg. de chloral par kg. ; 2 cg. de butyléthylmalonylurée par kg. ; 3 cg. de chloral par kg. ; 2 cg. de butyléthylmalonylurée par kg. et 3 cg. de chloral par kg.

à la somme des hypotensions provoquées isolément par chaque constituant du mélange.

*
* *

J'ai utilisé dans toutes les expériences décrites ci-dessus des associations de doses exerçant déjà à elles seules une certaine action sur la pression artérielle du Lapin. Dans ces conditions, on n'observe en aucun cas une potentialisation de l'action hypotensive. L'effet produit par l'association est égal ou, plus souvent, inférieur à la somme des effets provoqués séparément par chaque constituant du mélange.

II. — Action des associations d'hypnotiques sur le cœur isolé.

J'ai examiné comparativement, sur le cœur isolé de Grenouille, les actions des deux hypnotiques, alcool, chlo-

ral, utilisés soit chacun séparément, soit les deux simultanément. Il m'a été impossible d'effectuer une étude analogue avec la butyléthylmalonylurée employée seule ou en association avec l'alcool et le chloral, étant donné d'une part la très faible solubilité de cet hypnotique dans l'eau, d'autre part l'action dépressive sur le cœur isolé de Grenouille du carbonate de sodium utilisé généralement pour solubiliser le barbiturique.

Je décrirai successivement le mode opératoire employé et les résultats obtenus dans ces expériences.

A. — Technique.

J'ai utilisé le cœur isolé de Grenouille préparé suivant la méthode de Straub et maintenu en survie à l'aide du liquide de Ringer. Les hypnotiques employés ont été dissous, à des concentrations diverses, dans le liquide nourricier. Pour examiner l'action d'un hypnotique, le liquide de Ringer se trouvant dans la canule fixée dans le cœur est remplacé par une quantité correspondante de la solution d'hypnotique.

L'alcool, le chloral, ainsi que leur association produisent sur le cœur isolé de Grenouille une diminution de l'amplitude, d'autant plus importante que la concentration de la substance utilisée est plus élevée, et l'on peut, en augmentant progressivement les quantités d'hypnotiques, obtenir un arrêt complet du cœur.

L'action dépressive se manifeste quelques secondes après l'application de la substance : elle est progressive et atteint son maximum après 50 à 80 secondes ; à ce moment, on interrompt l'inscription des contractions et on lave plusieurs fois le cœur avec le liquide de Ringer. L'amplitude des contractions reprend rapidement sa valeur initiale et il est alors possible d'examiner, sur la même préparation, l'action d'une nouvelle dose d'hypnotique.

Pour apprécier l'importance de l'action dépressive observée avec les deux hypnotiques utilisés séparément ou

en association, j'ai mesuré, en mm., sur les tracés obtenus, les diminutions correspondantes de l'amplitude.

Dans les expériences que j'ai effectuées l'amplitude normale des contractions cardiaques, dans les conditions d'enregistrement utilisées, a varié de 50 à 70 mm., suivant les préparations.

Dans l'étude des associations, le liquide de Ringer a été remplacé par des mélanges contenant des proportions diverses des deux constituants de l'association.

B. — Action de l'alcool (1), du chloral e de leur association sur le cœur isolé de Grenouille.

Sur chaque cœur isolé de Grenouille, j'ai étudié l'action dépressive de l'association comparativement aux effets obtenus avec chaque substance seule utilisée à la même concentration.

Les essais préliminaires ont montré que les différentes préparations de cœur de Grenouille peuvent manifester vis-à-vis des hypnotiques une sensibilité variable ; de plus, la sensibilité d'une même préparation peut varier au cours d'une expérience. Je fus donc amenée à déterminer, pour chaque préparation, les concentrations liminaires actives des hypnotiques utilisés séparément et de contrôler l'activité de ces doses, lorsqu'elles étaient employées pour l'examen de leur association.

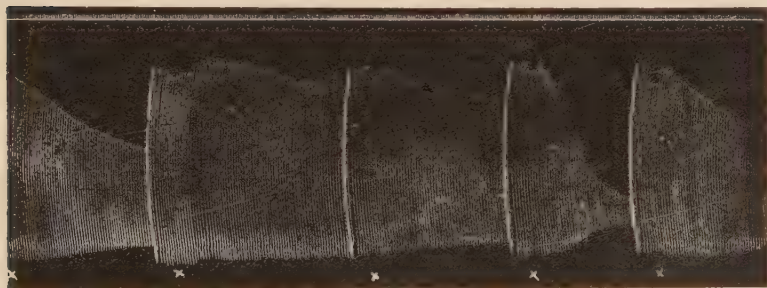
Sur quatre préparations différentes de cœur de Grenouille, j'ai fait agir successivement des concentrations d'alcool variant de 1,25 à 2,5 %, qui exercent toutes une action dépressive plus ou moins importante ; des concentrations de chloral variant de 0,01 à 1 p. 1.000 qui, suivant les préparations, sont inactives ou bien produisent une certaine diminution de l'amplitude ; enfin, des associations pour lesquelles j'ai utilisé les mêmes concentrations déjà

1. L'action de divers alcools sur le cœur isolé de Grenouille a fait l'objet d'une étude systématique (Pickford, 1927), qui a montré en particulier l'action dépressive cardiaque de l'alcool éthylique.

étudiées des deux hypnotiques. Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau 22.

TABLEAU 22. — *Action de l'alcool, du chloral et de l'association de ces deux hypnotiques sur le cœur isolé de Grenouille.*

Préparation n°	Alcool		Chloral		Association alcool-chloral		
	Concentration utilisée	Diminution de l'amplitude (mm.)	Concentration utilisée	Diminution de l'amplitude (mm.)	Concentrations		Diminution de l'amplitude (mm.)
					Alcool	Chloral	
1	2,5/100	16	1/1000	13	2,5/100	1/1000	23
	2,5/100	17	1/1000	6	2,5/100	1/1000	25
	1,25/100	9	0,5/1000	0	1,25/100	0,5/1000	10
2	1,5/100	10	1/1000	0	1,5/100	1/1000	10
	1,5/100	10	5/1000	25	1,5/100	5/1000	28
3	1,5/100	8	0,01/1000	5	1,5/100	0,01/1000	10
	1,5/100	19	0,01/1000	0	1,5/100	0,01/1000	19
4	2/100	16	0,4/1000	6	2/100	0,4/1000	23
Voir tracé 4)	2/100	16	0,8/1000	23	2/100	0,8/1000	40



TRACÉ 4. — *Action de l'alcool, du chloral et de leur association sur le cœur isolé de Grenouille.*

Réduit de moitié. Préparation N° 4. En × le liquide de Ringer est remplacé par un mélange d'alcool à 2‰ et de chloral à 0,4‰ ; une solution de chloral à 0,4‰ ; une solution d'alcool à 2‰ ; un mélange d'alcool à 2‰ et de chloral à 0,8‰ ; une solution de chloral à 0,8‰.

Ligne supérieure : temps en secondes.

Ligne inférieure : contractions rythmiques du cœur.

Le tableau 22 montre que, pour les associations de deux doses actives, l'action obtenue est sensiblement égale ou parfois inférieure à la somme des effets des deux constituants. Pour les associations dans lesquelles une des concentrations d'hypnotique est inactive l'action obtenue est égale à celle observée avec la dose active d'hypnotique faisant partie de l'association et utilisé seul.

III. — Action des associations d'hypnotiques sur le péristaltisme intestinal.

J'ai déterminé quantitativement sur un fragment bien déterminé d'intestin isolé de Rat, l'action sur le tonus exercée par chacun des hypnotiques, alcool, chloral, butyléthylmalonylurée et chacune des associations alcool-chloral, alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée.

A. — Technique.

Pour étudier les modifications du péristaltisme intestinal, je me suis servie de l'appareil décrit par Jeanne Lévy (1930) et construit sur le principe indiqué par Penau et Simonnet (1925). Cet appareil permet d'enregistrer les contractions rythmiques et les variations du tonus d'un fragment d'intestin, maintenu dans 50 cm³ de liquide de Tyrode à 39°. Dans toutes les expériences, j'ai utilisé le duodénum isolé de Rat, prélevé aussitôt après la mort de l'animal (Jeanne Lévy et Estera Michel, 1937).

Les substances à étudier sont ajoutées, isolément ou simultanément, au bain de Tyrode où plonge le fragment d'intestin. L'alcool et la butyléthylmalonylurée produisent une baisse de tonus que j'ai appréciée en la mesurant sur les tracés obtenus. Le chloral provoque tantôt un abaissement, tantôt une élévation du tonus. Dans tous les cas, l'action est d'autant plus importante que la dose de substance utilisée est plus élevée. Elle se manifeste aussitôt après l'addition de l'hypnotique ; parfois elle atteint son maximum après 30 à 40 secondes. A ce moment, l'inscrip-

tion des contractions est interrompue. La préparation est lavée à plusieurs reprises avec du liquide de Tyrode. Le fragment d'intestin reprend vite son tonus normal et une nouvelle dose de substance peut être examinée.

B. — Action des hypnotiques et de leurs associations sur le péristaltisme intestinal.

Les différentes préparations de duodénum peuvent présenter vis-à-vis des hypnotiques des sensibilités variables. J'ai donc examiné, chaque fois, sur la même préparation, non seulement l'action des doses liminaires actives, mais encore l'activité des doses employées dans l'association, enfin, l'action de l'association elle-même.

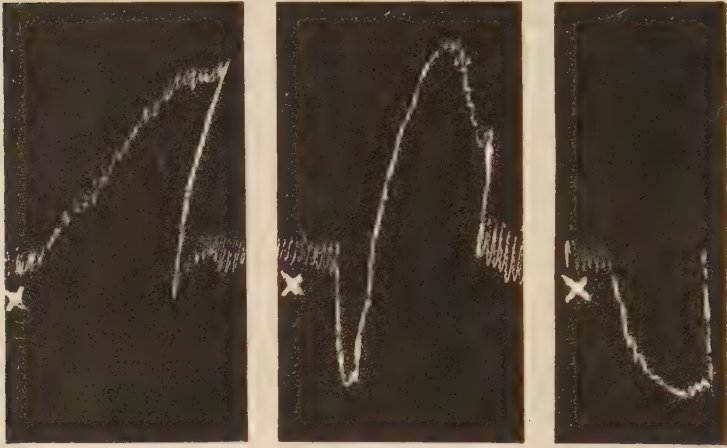
1° ACTION DE L'ALCOOL, DU CHLORAL ET DE LEUR ASSOCIATION.

L'alcool éthylique exerce sur le duodénum isolé de Rat une action dépressive plus ou moins importante suivant les doses utilisées ; la diminution du tonus est peu durable, les contractions rythmiques ne sont pas modifiées.

Au contraire, l'hydrate de chloral peut se comporter, suivant les concentrations utilisées et suivant les préparations d'intestin, de trois façons différentes : on observe soit une élévation, soit un abaissement du tonus, soit, enfin, une action en deux phases : baisse suivie d'une hausse du tonus ; les contractions rythmiques sont presque toujours conservées. D'une façon générale, la première de ces actions a lieu avec des concentrations faibles de chloral variant de 1 à 2 % ; la baisse de tonus et l'action en deux phases sont provoquées par des concentrations fortes, voisines de 10 %. Ces trois actions différentes du chloral sur le duodénum isolé sont représentées sur le tracé 5.

Etant donné les modalités de l'action du chloral, je fus amenée à examiner successivement les associations d'une

dose d'alcool et de doses variables de chloral provoquant l'un ou l'autre des effets décrits plus haut.



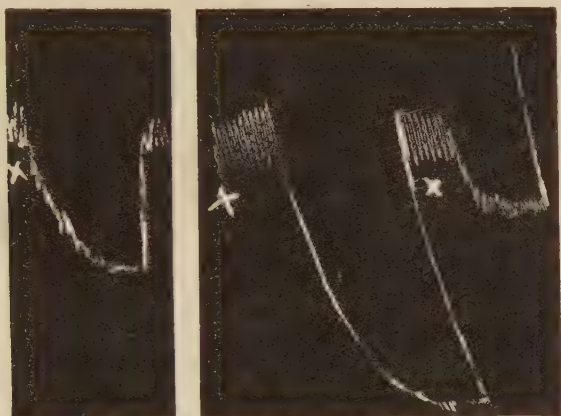
TRACÉ 5. — *Action du chloral sur l'intestin isolé de Rat.*

En $\times$ on ajoute au bain de Tyrode 0,5 cm³ de chloral à 1 % ; 0,5 cm³ de chloral à 10 % ; 0,5 cm³ de chloral à 10 %.

Sur un duodénum isolé de Rat, 0,5 cm³ d'une solution de chloral à 2 % produit une élévation du tonus de 28 mm. ; 1 cm³ de solution d'alcool à 30 % fait baisser le tonus de 18 mm. Si l'on ajoute simultanément au bain de Tyrode les mêmes quantités de deux solutions, on observe une action identique à celle de l'alcool seul. Après quelque temps, la sensibilité du fragment d'intestin vis-à-vis de l'alcool diminue : la même concentration produit une dépression de 13 mm. On fait agir cette dose simultanément avec 0,25 cm³ de chloral à 10 % ; on observe une action en deux phases : le tonus baisse de 13 mm. et puis s'élève de 16 mm. Le chloral seul, utilisé à la même dose, manifeste une action analogue : baisse de tonus de 7 mm. suivie d'une hausse du tonus de 12 mm.

Sur une autre préparation, 0,5 cm³ de chloral à 2 % et 0,5 cm³ d'alcool à 30 % produisent respectivement une hausse du tonus de 15 mm. et une diminution du tonus de 13 mm. L'application simultanée des deux doses a pour effet une élévation du tonus de 18 mm. Après quelque temps, sur la même préparation,

1 cm³ d'alcool à 30 % fait baisser le tonus de 10 mm., 0,2 cm³ de chloral à 0,5 % est sans action : l'association de ces deux doses provoque une diminution du tonus légèrement inférieure à celle produite par l'alcool seul. 0,5 cm³ d'une solution concentrée de chloral à 10 % produit une baisse du tonus de 20 mm. en même temps qu'une légère inhibition des contractions. 1 cm³ d'alcool à 30 % provoque une dépression de 15 mm. L'association de ces deux doses produit une baisse du tonus de 40 mm. et une inhibition des contractions (voir tracé 6).



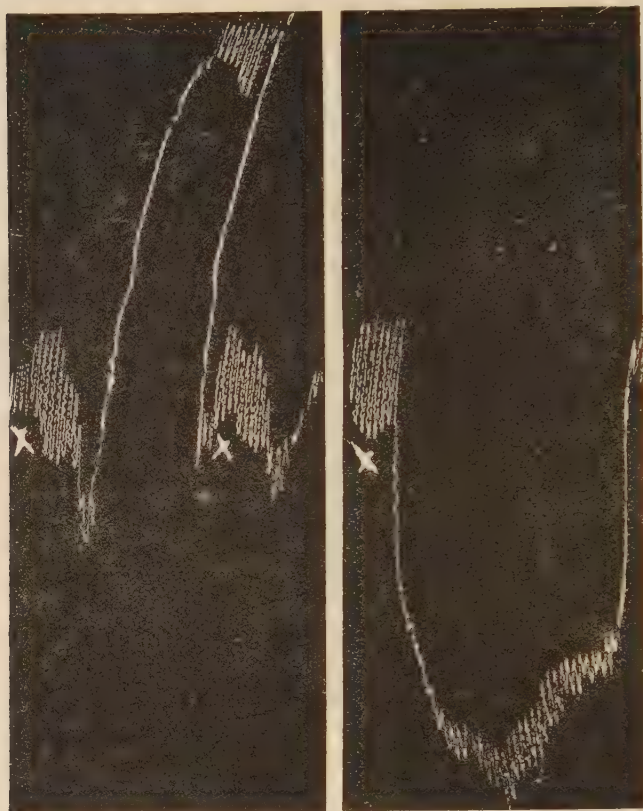
TRACÉ 6. — *Action de l'alcool, du chloral et de leur association sur l'intestin isolé de Rat.*

En x on ajoute au bain de Tyrode 0,5 cm³ d'une solution de chloral à 10 % ; 0,5 cm³ de chloral à 10 % et 1 cm³ d'alcool à 30 % ; 1 cm³ d'une solution d'alcool à 30 %.

Sur une troisième préparation, 0,5 cm³ de chloral à 10 % produit une baisse du tonus de 19 mm. ; 0,75 cm³ d'alcool à 30 % fait baisser le tonus de 15 mm. Avec l'association de ces deux doses on obtient une dépression de 55 mm. en même temps qu'une inhibition des contractions. L'emploi simultané de 0,5 cm³ d'alcool à 30 % et de 0,25 cm³ de chloral à 10 % a pour effet un abaissement du tonus de 30 mm. Les deux substances utilisées chacune séparément, à la même dose, produisent respectivement une dépression de 16 mm. et une légère dépression de 8 mm., suivie d'une élévation du tonus de 16 mm. Tout se passe donc comme si, dans l'association, l'action excitante du

chloral était inversée et venait s'ajouter à l'action dépressive de l'alcool.

Le même phénomène a été observé sur une autre préparation

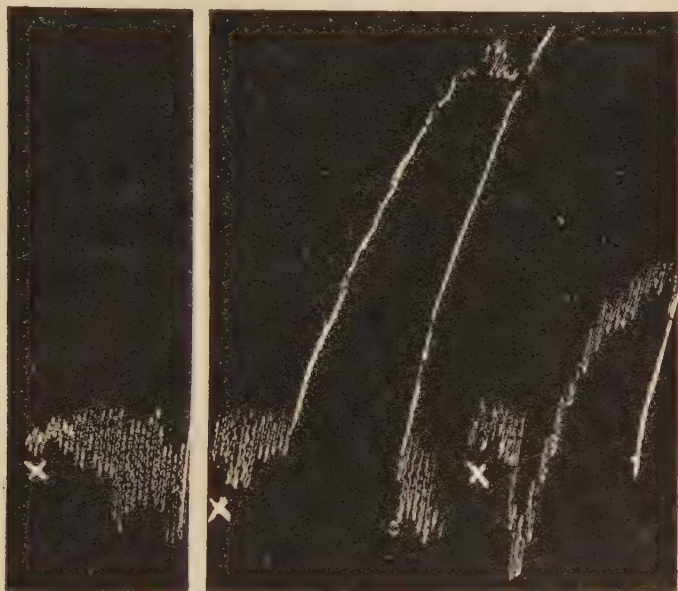


TRACÉ 7. — *Action de l'alcool, du chloral et de leur association sur l'intestin isolé d' Rat.*

En X on ajoute au bain de Tyrode 0,5 cm³ de chloral à 10 % ; 0,75 cm³ d'alcool à 30 % ; 0,5 cm³ de chloral à 10 % et 0,75 cm³ d'alcool à 30 %.

de duodénum : 0,5 cm³ de chloral à 10 % exerce une action en deux phases : après une faible dépression de 15 mm., le tonus s'élève brusquement de 63 mm. ; 0,75 cm³ d'alcool à 30 % fait baisser le tonus de 15 mm. ; l'application simultanée de ces deux doses a pour effet une action exclusivement dépressive de

59 mm. (voir tracé 7). 0,5 cm³ de chloral à 2 %, dose qui à elle seule produit une élévation du tonus de 55 mm., provoque en association avec 0,75 cm³ d'alcool à 30 %, dose qui produit une diminution du tonus de 15 mm., après une dépression extrêmement fugace, une hausse du tonus de 36 mm. (voir tracé 8). Enfin, sur la même préparation, si on fait agir simultanément une dose active de chloral et une dose inactive d'alcool, on observe l'action non modifiée du chloral.



TRACÉ 8. — *Action de l'alcool, du chloral et de leur association sur l'intestin isolé de Rat.*

En × on ajoute au bain de Tyrode 0,75 cm³ d'alcool à 30 % ; 0,5 cm³ de chloral à 2 % ; 0,75 cm³ d'alcool à 30 % et 0,5 cm³ de chloral à 2 %.

De l'ensemble de ces expériences se dégagent les faits suivants :

1° Avec les associations d'une dose active d'un hypnotique et d'une dose inactive de l'autre hypnotique, l'action de la dose active se manifeste sans être modifiée par la présence de la deuxième substance.

2° Si on utilise simultanément une concentration de chloral ayant une action excitante sur l'intestin et une dose dépressive d'alcool, l'effet final peut être une élévation de tonus égale ou inférieure à celle produite par le chloral seul ; parfois, on observe une action dépressive correspondant à celle de l'alcool seul.

3° Pour les associations d'une dose dépressive de chloral et d'une dose active d'alcool, on observe une action dépressive égale ou légèrement supérieure à la somme des effets produits par chaque substance seule.

4° Enfin, dans l'emploi simultané de concentrations de chloral ayant une action en deux phases et de concentrations actives d'alcool, on observe parfois une action en deux phases, analogue à celle du chloral seul, mais on note plus fréquemment une action exclusivement dépressive, supérieure à la somme des effets dépressifs des deux substances : tout se passe comme si l'action excitante du chloral était inversée, sous l'influence de l'association, et venait s'ajouter à l'action dépressive de l'alcool.

2° ACTION DE L'ALCOOL, DE LA BUTYLÉTHYLMALONYLURÉE ET DE LEUR ASSOCIATION.

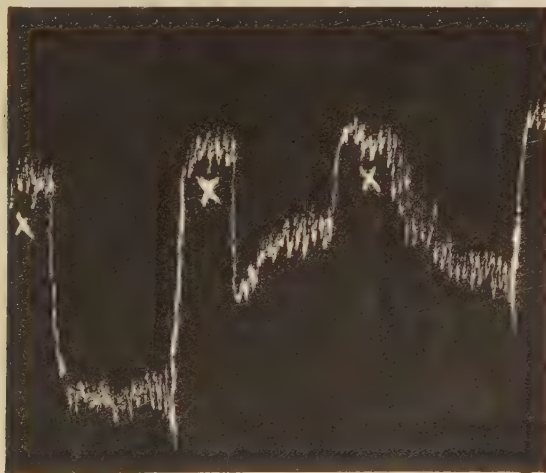
La butyléthylmalonylurée exerce sur l'intestin isolé de Rat une action analogue à celle de l'alcool : abaissement du tonus avec conservation des contractions rythmiques.

Des expériences ont été effectuées sur quatre préparations différentes de duodénum avec des concentrations variables d'alcool et de butyléthylmalonylurée, utilisées seules ou en association. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 23.

Le tableau 23 montre, que, pour toutes les associations de doses actives d'alcool et de butyléthylmalonylurée, l'action obtenue est inférieure à la somme des effets des deux constituants.

TABLEAU 23. — Action de l'alcool, de la butyléthylmalonylurée et de l'association de ces deux hypnotiques sur l'intestin isolé de Rat.

Préparation No	Alcool			Butyléthylmalonylurée			Association alcool-but. éth. m. u.				
	Conc.	Quant. utilisée (cm ³)	Baisse du tonus (mm.)	Conc.	Quant. utilisée (cm ³)	Baisse du tonus (mm.)	Alcool		But. éth. m. u.		
							Conc.	Quant. utilisée (cm ³)	Conc.	Quant. utilisée (cm ³)	Baisse du tonus (mm.)
1	30/100	0,5	7	2,5/100	0,25	16	30/100	0,5	2,5/100	0,25	18
	30/100	0,5	7	2,5/100	1	12	30/100	0,5	2,5/100	1	14
2	30/100	0,5	0	1,25/100	0,2	15	30/100	0,5	1,25/100	0,2	15
	30/100	0,75	15	1,25/100	0,2	17	30/100	0,75	1,25/100	0,2	20
3	30/100	0,75	20	0,5/100	0,5	22	30/100	0,75	0,5/100	0,5	32
(voir tracé 9)											
4	30/100	0,25	11	0,5/100	0,25	13	30/100	0,25	0,5/100	0,25	20
							30/100	0,25	0,5/100	0,25	20



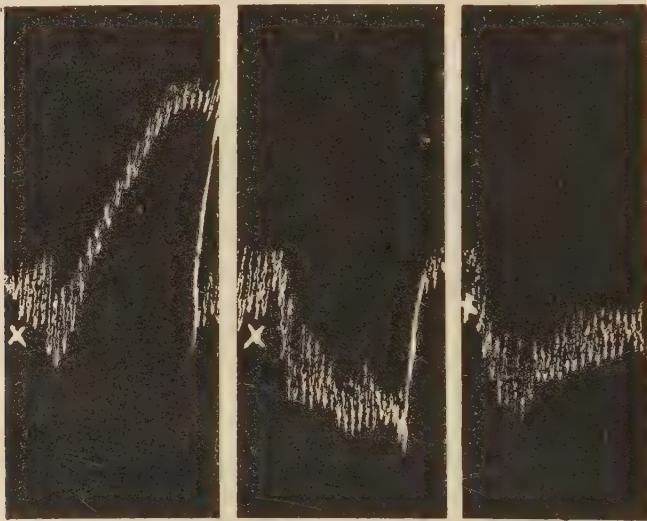
TRACÉ 9. — Action de l'alcool, de la butyléthylmalonylurée et de leur association sur l'intestin isolé de Rat.

En x on ajoute au bain de Tyrode 0,5 cm³ de butyléthylmalonylurée à 0,5 % et 0,75 cm³ d'alcool à 30 % ; 0,75 cm³ d'alcool à 30 % ; 0,5 cm³ de butyléthylmalonylurée à 0,5 %.

3° ACTION DU CHLORAL, DE LA BUTYLÉTHYLMALONYLURÉE ET DE LEUR ASSOCIATION.

Comme pour l'étude de l'association alcool-chloral, il m'a fallu examiner l'action simultanée de la butyléthylmalonylurée et des doses de chloral exerçant des effets différents.

Sur un duodénum isolé de Rat 0,5 cm³ de chloral à 2 % produit une élévation du tonus de 36 mm. ; 0,5 cm³ de barbiturique à 0,5 % fait baisser le tonus de 21 mm. ; l'action simultanée de ces deux doses se traduit par une baisse du tonus de 20 mm. (voir tracé 10). La même dose de barbiturique est associée à

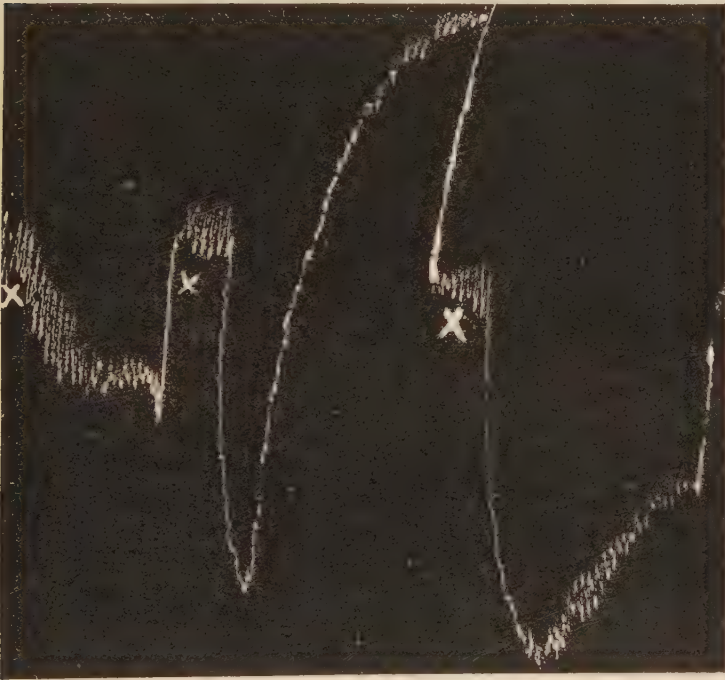


TRACÉ 10. — *Action du chloral, de la butyléthylmalonylurée
et de leur association sur l'intestin isolé de Rat.*

En × on ajoute au bain de Tyrode 0,5 cm³ de chloral à 2 % ; 0,5 cm³ de butyléthylmalonylurée à 0,5 % ; 0,5 cm³ de chloral à 2 % et 0,5 cm³ de butyléthylmalonylurée à 0,5 %.

0,5 cm³ de chloral à 1 % qui provoque une hausse du tonus de 32 mm. ; l'action observée correspond à une baisse du tonus de

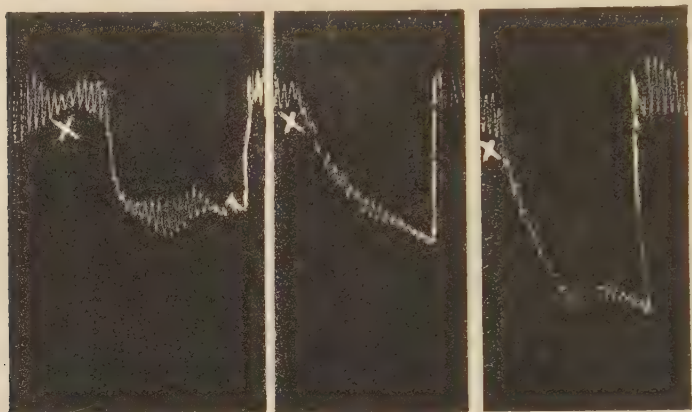
14 mm. Donc, pour l'association d'une dose de chloral exerçant sur l'intestin une action excitante et d'une dose active de butyléthylmalonylurée on observe exclusivement une action dépressive, égale ou inférieure à celle provoquée par le barbiturique seul. Sur le même intestin, 0,5 cm³ de chloral à 10 % produit une action en deux phases : baisse du tonus de 50 mm., puis élévation du tonus de 35 mm. Cette dose est associée à 0,5 cm³ de butyléthylmalonylurée à 0,5 %, qui à lui seul provoque une baisse du tonus de 21 mm. : l'action produite par l'association est exclusivement dépressive, la diminution du tonus est de 50 mm., donc identique à celle de la phase paralysante du chloral, mais moins fugace que celle-ci. Cette expérience correspond au tracé 11.



TRACÉ 11. — Action du chloral, de la butyléthylmalonylurée et de leur association sur l'intestin isolé de Rat.

En × on ajoute 0,5 cm³ de butyléthylmalonylurée à 0,5 % ; 0,5 cm³ de chloral à 10 % ; 0,5 cm³ de chloral à 10 % et 0,5 cm³ de butyléthylmalonylurée à 0,5 %.

Sur une autre préparation, $0,5 \text{ cm}^3$ de chloral à 10 % produit seulement une action dépressive ; la baisse du tonus est de 20 mm. ; $0,2 \text{ cm}^3$ de butyléthylmalonylurée à 2,5 % fait baisser le tonus de 20 mm. également ; la diminution du tonus provoquée par l'association de ces deux doses est de 29 mm., donc inférieure à la somme des effets des deux substances (voir tracé 12). A la même dose de chloral on adjoint une dose plus



TRACÉ 12. — *Action du chloral, de la butyléthylmalonylurée et de leur association sur l'intestin isolé de Rat.*

En $\times$ on ajoute au bain de Tyrode $0,5 \text{ cm}^3$ de chloral à 10 % ; $0,2 \text{ cm}^3$ de butyléthylmalonylurée à 2,5 % ; $0,5 \text{ cm}^3$ de chloral à 10 % et $0,2 \text{ cm}^3$ de butyléthylmalonylurée à 2,5 %.

faible de barbiturique, qui ne provoque plus qu'une baisse du tonus de 11 mm. ; l'association fait baisser le tonus de 17 mm. ; l'action est encore inférieure à une simple addition des effets.

Enfin, sur une troisième préparation, j'ai examiné l'action de l'association d'une dose inactive de chloral et d'une dose active, forte ou faible, de butyléthylmalonylurée. Dans tous les cas, j'ai observé une action correspondant à celle du barbiturique seul.

*
* *

L'étude détaillée de l'action sur l'intestin isolé de Rat des trois hypnotiques, alcool, chloral, butyléthylmalonylurée

et de leurs associations, pour lesquelles des doses très variables ont été employées, montre qu'il n'existe pour cette action aucun phénomène de potentialisation, dans les conditions d'expérience utilisées.

IV. — Action des associations d'hypnotiques sur les échanges respiratoires du Rat.

J'ai examiné comparativement les modifications que peuvent subir les échanges respiratoires (1), chez le Rat, après administration soit d'une association, soit de chacun de ses constituants. J'ai utilisé pour cette étude des associations de doses liminaires actives, associations qui sont les plus intéressantes au point de vue thérapeutique. Je décrirai successivement la technique employée et les résultats obtenus.

A. — Technique.

J'ai effectué la mesure des échanges respiratoires par la méthode en circuit fermé en utilisant l'appareil et la technique décrits avec détails par Denise Harispe (1937) et Marie-Louise Latron (1937) et qui permettent une détermination précise de la quantité d'oxygène consommé et de la quantité de gaz carbonique exhalé en un temps déterminé. Le volume d'oxygène consommé est fourni par une simple lecture effectuée sur un gazomètre. Le gaz carbonique expiré est absorbé dans des flacons laveurs contenant une solution de potasse ; celle-ci est ensuite additionnée d'une certaine quantité de chlorure de baryum et titrée à l'aide d'une solution normale d'acide chlorhydrique, en présence d'un double réactif indicateur.

Ces mesures sont effectuées à la fois sur deux Rats, adultes, maintenus à jeûn depuis 5 à 6 heures avant l'expérience. Les deux Rats, placés dans une boîte dont les di-

1. Je suis heureuse de remercier M. Bénard qui m'a permis d'effectuer ces expériences dans son laboratoire de l'Institut Supérieur de Vaccine, ainsi que Mlle Ratner qui m'a fourni toutes les indications nécessaires.

mensions permettent d'éviter autant que possible le contact entre les parois et le corps de l'animal, sont séparés par une cloison verticale de façon à les contraindre à une position aussi immobile que possible. Le volume d'oxygène consommé et celui de gaz carbonique exhalé sont déterminés en une heure à une température de 28° à 29°, voisine de la neutralité thermique du Rat (1).

Les essais préliminaires ont montré que la valeur des échanges respiratoires peut varier d'un animal à l'autre. Donc, pour apprécier avec exactitude les modifications subies par ces échanges, après administration d'une association ou de chacun de ses constituants, j'ai procédé de la façon suivante. Sur chaque série de Rats, j'ai déterminé d'abord les échanges respiratoires normaux ; à la fin de l'expérience, les hypnotiques ou les associations sont injectés aux animaux qui sont soumis ensuite à une nouvelle mesure des échanges respiratoires. Les valeurs obtenues, comparées à celles notées dans la première partie de l'expérience, permettent de préciser les modifications de la consommation d'oxygène et de la production de gaz carbonique, sous l'influence du sommeil provoqué expérimentalement.

La quantité d'oxygène consommé est fournie par la différence des volumes intérieurs du gazomètre au début et à la fin de l'expérience, toutes corrections de température, de pression et d'état hygrométrique de l'air effectuées. Cependant, j'ai préféré suivre la consommation progressive de l'oxygène et, dans chaque expérience, j'ai construit une courbe en portant en abscisses le temps et en ordonnées le volume d'oxygène consommé toutes les cinq minutes. La courbe ainsi obtenue à la fin de la détermination peut fournir des renseignements sur la validité de la mesure effectuée. En effet, la quantité d'oxygène consommé étant proportionnelle au temps, les irrégularités brusques

1. Pour effectuer la brève étude comparative de l'action des hypnotiques et de leurs associations sur les échanges respiratoires chez le Rat, je n'ai pas établi préalablement la neutralité thermique de cet animal ; je me suis contentée d'utiliser la température de 28°-29°, qui suivant Ginglinger et Kayser (1929) représente à peu près la neutralité thermique du Cobaye.

de la courbe peuvent correspondre à des perturbations survenues dans le fonctionnement de l'appareil au cours de l'expérience. Dans ce cas, le résultat doit être éliminé.

J'ai reproduit, à titre d'exemple, sur la figure 14, les

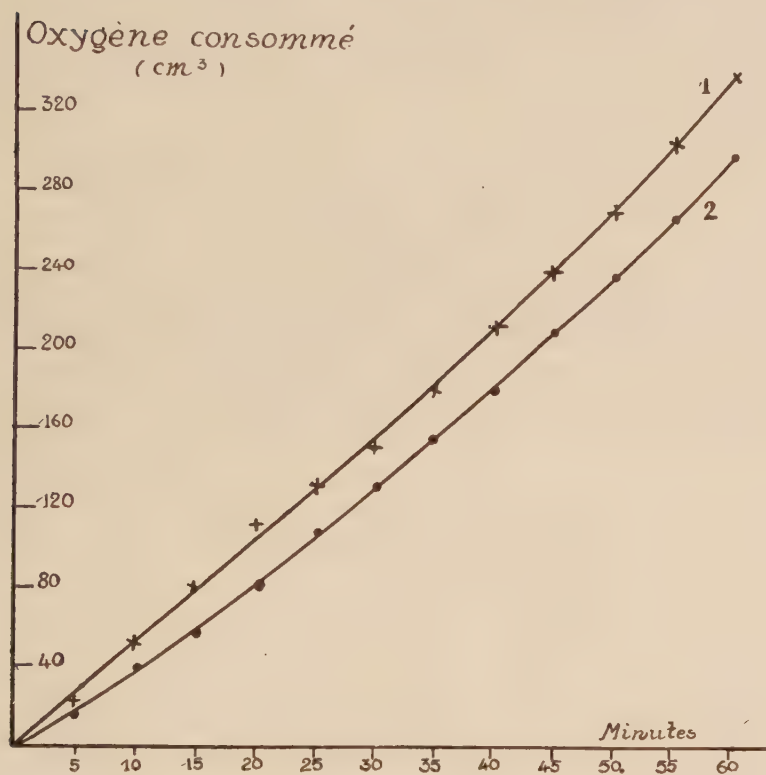


FIGURE 14. — Consommation de l'oxygène en fonction du temps, chez deux Rats, avant (courbe 1) et après (courbe 2) l'injection de 0,045 mg. de butyléthylmalonylurée par g.

courbes correspondant à la détermination du volume d'oxygène consommé en une heure par deux Rats, avant et après l'injection de 0,045 mg. de butyléthylmalonylurée par g. (dose liminaire active).

Avant d'examiner l'action sur les échanges respiratoires de chacun des hypnotiques et de leurs associations, je me suis assurée que le séjour prolongé des animaux dans

l'appareil où s'effectue la détermination ne peut déjà à lui seul influencer la valeur de ces échanges. Pour cela, j'ai effectué, sur trois séries de Rats, deux mesures successives sans administrer aucune substance. Les variations observées pour la consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique ont été inférieures à 10 %, c'est-à-dire du même ordre de grandeur que les fluctuations physiologiques.

B. — Action des hypnotiques et de leurs associations sur les échanges respiratoires du Rat.

J'ai examiné sur des groupes de six Rats, après avoir déterminé les échanges respiratoires normaux, l'action sur ces échanges produite par les hypnotiques alcool, chloral, butyléthylmalonylurée, utilisés seuls ou en association, toutes les substances étant administrées par la voie intraveineuse.

1° ACTION DE L'ALCOOL, DU CHLORAL ET DE LEUR ASSOCIATION.

L'alcool éthylique, à la dose de 2,4 mg. par g. (dose liminaire active provoquant un sommeil de 2 minutes), produit des variations extrêmement faibles de la consommation d'oxygène et de la production de gaz carbonique. Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau 24.

Le chloral administré à la dose liminaire active, soit 0,225 mg. par g., qui provoque un sommeil de 20 minutes, produit, comme le montre le tableau 24, une augmentation de la consommation d'oxygène de 12 à 43 % et une augmentation de la production de gaz carbonique de 7 à 25 %.

L'administration de 2,4 mg. d'alcool par g. et de 0,225 mg. de chloral par g., association donnant lieu à un sommeil de 104 minutes, a pour effet (voir tableau 25) une augmentation de la consommation d'oxygène de 18 à 29 % et de la production de gaz carbonique de 17 à 31 %.

TABLEAU 24. — Action sur les échanges respiratoires du Rat des trois hypnotiques.
alcool, chloral, butyléthylmalonylurée.

Rats Poids (g.) Sexe	Détermination des échanges respiratoires avant l'injection			Détermination des échanges respiratoires après l'injection			Variations (en %) de :		
	O ₂ consommé (cm ³) en 1 h.	CO ₂ produit (cm ³) en 1 h.	Q. R.	O ₂ consommé (cm ³) en 1 h.	CO ₂ produit (cm ³) en 1 h.	Q. R.	Consomma- tion O ₂	Production CO ₂	Q. R.
1° Injection de 2,4 mg. d'alcool par g. (dose liminaire active produisant un sommeil de 2 minutes).									
158 ♂	353	279	0,79	348	293	0,845	-1,4	+5,0	+7,0
142 ♂	372	306	0,82	390	328	0,84	+4,8	+7,2	+2,4
173 ♂	363	300	0,83	330	300	0,91	-9,1	0	+10,0
148 ♂									
187 ♂									
145 ♂									
2° Injection de 0,225 mg. de chloral par g. (dose liminaire active produisant un sommeil de 20 minutes).									
147 ♂	332	251	0,76	373	293	0,78	+12,3	+16,7	+4,0
135 ♂	304	244	0,80	436	307	0,71	+43,5	+25,8	-12,4
180 ♂	313	272	0,86	356	293	0,82	+13,7	+7,7	-5,2
105 ♂									
140 ♂									
120 ♂									
3° Injection de 0,045 mg. de butyléthylmalonylurée par g. (dose liminaire active produisant un sommeil de 11 minutes).									
133 ♂	324	265	0,81	278	265	0,95	-14,2	0	+17,2
155 ♂	282	210	0,75	278	224	0,81	-1,4	+6,6	+8,0
103 ♂	396	300	0,76	308	234	0,76	-22,2	-22,0	0
117 ♂									
193 ♂									
165 ♂									

2° ACTION DE L'ALCOOL, DE LA BUTYLÉTHYLMALONYLURÉE ET DE LEUR ASSOCIATION.

L'action de l'alcool, utilisé à la dose liminaire active (2,4 mg. par g.), a déjà été décrite au paragraphe 1.

L'injection de 0,045 mg. de butyléthylmalonylurée par g. (dose liminaire active provoquant un sommeil de 11 minutes) a pour effet une diminution de la consommation d'oxygène de 14 et de 22 % ; l'action sur la production de gaz carbonique est variable. Ces résultats sont consignés dans le tableau 24 (1).

Après administration de 2,4 mg. d'alcool et de 0,045 mg. de butyléthylmalonylurée par g., association dont le temps de sommeil est de 191 minutes, on observe pour la consommation d'oxygène et la production de gaz carbonique, dans un cas, une diminution de 15 %, dans trois autres cas, une augmentation de 26 à 79 % pour l'oxygène et de 18 à 62 % pour le gaz carbonique (voir tableau 25).

3° ACTION DU CHLORAL, DE LA BUTYLÉTHYLMALONYLURÉE ET DE LEUR ASSOCIATION.

Les actions du chloral et de la butyléthylmalonylurée, utilisés aux doses liminaires actives, ont été décrites aux paragraphes 1 et 2.

L'administration simultanée des doses liminaires actives de ces deux hypnotiques, association qui produit un sommeil de 136 minutes, a pour effet une très légère augmentation (5 %) ou une diminution (24 à 27 %) de la consommation d'oxygène, une légère augmentation (4 %) ou une diminution (19 à 21 %) de la production de gaz carbonique (voir tableau 25).

1. Marie-Louise Latron (1937) a obtenu une diminution importante du métabolisme basal, sous l'influence de l'anesthésie provoquée par quelques barbituriques, chez le Lapin et le Cobaye.

TABLEAU 26. — *Comparaison des effets sur les échanges respiratoires du Rat des hypnotiques utilisés seuls ou en associations.*

Substances injectées (dose en mg./g.)	Variations (%) de la consommation d'oxygène (obtenues dans les différentes expériences)			Variations (%) de la production de gaz carbonique (obtenues dans les différentes expériences)		
Alcool (2,4).....	— 1,4	+ 4,8	— 9,1	+ 5,0	+ 7,2	0
Chloral (0,225).....	+ 12,3	+ 43,5	+ 13,7	+ 16,7	+ 25,8	+ 7,7
Alcool (2,4)-chloral (0,225).....	+ 18,2	+ 29,4	+ 29,1	+ 31,6	+ 19,0	+ 17,3
Alcool (2,4).....	— 1,4	+ 4,8	— 9,1	+ 5,0	+ 7,2	0
Butyléthylmalonylurée (0,045).....	— 14,2	— 1,4	— 22,2	0	+ 6,6	— 22,0
Alcool (2,4)-but. éth. m. u. (0,045).....	+ 26,8	— 15,2	+ 40	+ 79,0	+ 18,9—15,1	+ 19,5 + 62,0
Chloral (0,225).....	+ 12,3	+ 43,5	+ 13,7	+ 17,7	+ 25,8	+ 7,7
Butyléthylmalonylurée (0,045).....	— 14,2	— 1,4	— 22,2	0	+ 6,6	— 22,0
Chloral (0,225)-but. éth. m. u. (0,045).....	— 27,3	— 24,2	+ 5,3	+ 19,1	— 21,2	+ 4,5

*
* *

J'ai réuni dans le tableau 26 les résultats obtenus sur les variations de la consommation d'oxygène et de la production de gaz carbonique observées sous l'influence des trois associations et de leurs constituants. De ce tableau il ressort les faits suivants :

1° Pour l'association alcool-chloral, les effets observés sont comparables à ceux pouvant être obtenus avec le chloral seul.

2° Pour l'association chloral-butyléthylmalonylurée, l'action obtenue peut être rapprochée de celle produite par le barbiturique utilisé séparément.

3° Seul, pour l'association alcool-butyléthylmalonylurée, on peut obtenir une augmentation notable de la consommation d'oxygène et de la production de gaz carbonique, qui n'est provoquée ni par l'alcool, ni par la butyléthylmalonylurée, utilisés chacun isolément. L'augmentation des

échanges respiratoires observée dans ce cas pourrait s'expliquer par le refroidissement (1) que subissent, dans les conditions expérimentales, les animaux soumis, sous l'influence de cette association, à une action hypnotique très prolongée.

RÉSUMÉ

1° En ce qui concerne les actions secondaires des associations, j'ai observé différents effets qui étaient tous égaux ou inférieurs à la somme des effets provoqués par chaque substance utilisée seule.

2° Ces résultats sont tout à fait différents de ceux qui sont obtenus en déterminant l'action hypnotique provoquée par ces substances ; dans tous les cas, la courbe expérimentale d'action hypnotique se place au-dessus de la courbe d'addition.

3° Il s'enstuit que, pour aucune des actions secondaires des associations, je n'ai observé de phénomène de potentialisation comparable à la potentialisation de l'action hypnotique.

1. J'ai voulu examiner en même temps que les variations des échanges respiratoires, les variations de la température subies par le Rat pendant le sommeil provoqué soit par une association, soit par chacun de ses constituants. Comme je l'ai indiqué au chapitre 3, il m'a été impossible de déterminer avec exactitude les modifications de la température chez le Rat.

CINQUIÈME CHAPITRE

Etude de la répartition des hypnotiques dans le sang et la substance cérébrale.

Pour examiner si, sous l'influence d'une association d'hypnotiques donnant lieu à un phénomène de potentialisation, il se produit une modification de la pénétration dans les cellules sensibles des deux constituants du mélange — modification susceptible d'expliquer la prolongation de l'action de ces substances — j'ai été amenée à doser les quantités d'hypnotiques fixés sur le tissu cérébral et circulant dans le sang chez des animaux ayant reçu ces hypnotiques, soit isolément, soit en association.

Pour effectuer cette étude, il me fallait choisir, dans un premier temps, les conditions les plus favorables à l'obtention de résultats probants. Deux points devaient alors être pris en considération :

- 1° il était indispensable de se placer dans les conditions où la potentialisation d'action est un phénomène certain ;
- 2° il fallait opérer de telle façon qu'il fût possible d'apprécier les modifications probables de la teneur en hypnotiques du sang et du tissu cérébral après administration de ces substances ou de leurs associations.

Le choix d'une association donnant lieu à une potentialisation importante ne présentait aucune difficulté, étant donné l'étude complète des associations exposée au chapitre III.

Pour suivre les variations de la pénétration, Jeanne Lévy (1935-1936) a montré dans ses récents travaux sur la fixation de l'alcool chez des Rats hypo- ou hypersensibles à cette substance qu'il est nécessaire d'utiliser des doses liminaires actives, ou voisines de celles-ci. Les changements de la perméabilité tissulaire vis-à-vis des poisons ne peuvent être appréciés avec facilité qu'au seuil d'action, avant qu'une certaine saturation des cellules sensibles soit atteinte.

J'ai donc adopté, pour étudier les modifications de la répartition des hypnotiques sous l'influence de leur administration simultanée, les conditions décrites par cet auteur. Pour cela, j'ai choisi des associations de doses liminaires actives ou voisines de celles-ci des deux constituants, associations qui paraissent fournir une potentialisation assez importante.

Pour déterminer la teneur en hypnotiques du sang et du tissu cérébral, j'ai utilisé quelques techniques chimiques, qui m'ont permis de doser avec une précision suffisante l'alcool et le chloral. Quant à l'acide butyléthylbarbiturique, il m'a été impossible de déterminer de faibles quantités de cette substance dans les milieux biologiques, pas plus en appliquant directement les méthodes décrites par les auteurs, qu'en utilisant ces mêmes techniques après y avoir introduit des modifications diverses.

J'ai effectué toutes les expériences sur des Rats, les Souris ne prêtant pas à cette étude à cause de leur petite taille.

Dans ce chapitre, je décrirai successivement les techniques chimiques employées et les résultats obtenus dans l'étude de la répartition dans le sang et la substance cérébrale des hypnotiques alcool, chloral administrés isolément ou faisant partie des associations alcool-chloral, alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée.

Techniques.

Pour doser les hypnotiques dans le sang et le tissu cérébral, chez le Rat, j'ai recherché des techniques me permettant de déterminer avec une précision suffisante de petites quantités de ces substances dans les milieux biologiques. En ce qui concerne l'alcool, j'ai utilisé la technique de M. Nicloux (1931). Pour le chloral, j'ai employé une méthode de dosage que j'ai élaborée moi-même (1937). Quant à la butyléthylmalonylurée, malgré les modifications que j'ai essayé d'apporter aux techniques décrites dans la littérature, j'ai dû renoncer au dosage de quantités de cette substance inférieures à 4 mg., limite bien trop élevée dans les conditions d'expériences où je m'étais placée.

I. — Dosage d'alcool éthylique dans le sang et le tissu cérébral de Rat.

La méthode très précise et très rapide de M. Nicloux (1931) m'a permis de doser dans le sang et le tissu cérébral de Rat des quantités d'alcool éthylique comprises entre 2 et 5 mg. avec une erreur de 5 p. 1.000.

Les animaux sont sacrifiés à des temps variables après l'injection intraveineuse, pratiquée en 1 minute, d'une dose déterminée d'alcool. Le sang est recueilli dans 50 cm³ d'acide picrique et distillé dans un appareil de Schlœsing-Aubin. Le cerveau prélevé aussitôt après la mort du Rat et placé immédiatement dans 50 cm³ d'acide picrique est pesé, finement divisé, et soumis ensuite à la distillation exactement comme pour le sang. Après avoir recueilli dans les deux cas 11 cm³ de distillat, on effectue, en double, le dosage d'alcool en suivant fidèlement la technique décrite avec détails par M. Nicloux.

Les valeurs obtenues pour la teneur en alcool du sang et du tissu cérébral, chez différents animaux, après injection de la même dose d'hypnotique, présentent entre elles des écarts peu importants. Cependant, pour avoir des ré-

sultats plus précis, j'ai examiné la répartition, pour chaque dose d'alcool, sur 4 ou 5 animaux et j'ai considéré la moyenne des chiffres fournis par les 4 ou 5 dosages.

J'ai déterminé la quantité d'alcool contenue dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu soit l'alcool seul, soit la même dose de cet hypnotique additionné d'une certaine quantité de butyléthylmalonylurée ou de chloral. Je me suis assurée, avant d'effectuer ces expériences, que la présence de barbiturique ou de chloral ne trouble pas le dosage de l'alcool. A cet effet, j'ai dosé l'alcool dans une solution aqueuse de cette substance, de titre connu, additionnée ou non des deux autres hypnotiques. Dans tous les cas, les résultats obtenus ont été identiques.

II. — Dosage de chloral dans le sang et le tissu cérébral de Rat.

Aucune des techniques antérieurement décrites ne m'a permis de doser avec une précision suffisante de petites quantités de cet hypnotique dans les substances biologiques. J'ai donc été amenée à rechercher, pour pouvoir continuer l'étude que j'avais entreprise, une méthode de dosage différente de celles indiquées par les auteurs. Il m'a été possible de mettre au point une telle méthode que j'ai décrite ailleurs, avec détails (1937). A l'aide de cette technique j'ai pu doser dans le sang et le tissu cérébral de Rat des quantités d'hydrate de chloral variant de 0,2 à 2 mg., avec une erreur de 3 %. Les différentes opérations que comporte cette méthode sont les suivantes :

1° EXTRACTION DU CHLORAL DES SUBSTANCES BIOLOGIQUES.

L'extraction se fait à l'aide d'un mélange à parties égales d'acétone et d'alcool à 95°.

Dans le cas du sang 3 à 6 g. sont placés dans une petite fiole conique ; on ajoute, en quatre fois, 55 cm³ d'un mélange à parties égales d'acétone et d'alcool à 95° en agitant chaque fois et en décantant le liquide.

Dans le cas du cerveau, celui-ci est prélevé aussitôt après la mort du Rat, pesé, finement broyé avec du sable et transvasé dans une petite fiole. L'extraction s'effectue exactement comme avec le sang.

2° ELIMINATION DES CHLORURES A L'ÉTAT DE CHLORURE D'ARGENT.

Le liquide extractif contenant le chloral et les chlorures normaux des tissus est additionné de 2 cm³ d'une solution à 10 % de nitrate d'argent. Le précipité de chlorures est séparé par filtration et il est lavé au moyen d'acétone et d'alcool. Le filtrat renfermant alors l'hydrate de chloral comme seul produit chloré et l'excès de nitrate d'argent est recueilli dans une fiole d'environ 150 cm³ de capacité, où s'effectueront toutes les opérations ultérieures.

3° SAPONIFICATION DU CHLORAL.

La saponification s'effectue en ajoutant au filtrat 10 cm³ d'une solution d'éthylate de sodium, contenant 1 g. de sodium dans 50 cm³ d'alcool et en abandonnant pendant 24 heures. Après ce temps, la fiole est adaptée à un réfrigérant ascendant et placée au bain-marie bouillant pendant 3 heures, pour achever la saponification.

4° FORMATION DU CHLORURE D'ARGENT.

Après la saponification, la fiole est placée au bain-marie jusqu'à évaporation à siccité. Le résidu d'évaporation contient principalement des matières organiques, de l'argent, du chlorure de sodium, provenant du chloral, et du chlorure d'argent provenant de la transformation partielle du chlorure de sodium. On ajoute alors 5 cm³ d'une solution de nitrate d'argent environ N/50, pour opérer à coup sûr en présence d'un excès d'argent (1), et 20 cm³

1. Quel que soit l'excès d'argent utilisé au début de l'opération, il est nécessaire d'en ajouter 5 cm³ pour éviter toute perte de chlore possible.

d'acide nitrique fumant pour attaquer les matières organiques et isoler le chlorure d'argent. Cette opération se fait à l'ébullition. Le liquide est ensuite réduit à environ 5 cm³, puis additionné de 20 cm³ d'eau et filtré à chaud sur un filtre sans cendres. Le filtre contenant le chlore de l'hydrate de chloral sous forme de chlorure d'argent, encore souillé de matières organiques, est lavé à plusieurs reprises avec un mélange à parties égales d'acétone, d'alcool et d'eau, légèrement chauffé, puis avec de l'eau, de façon à éliminer toute trace de nitrate d'argent.

5° TITRAGE.

Le filtre est placé dans la fiole préalablement lavée, additionné de 13 à 15 cm³ d'un mélange contenant 70 cm³ d'acide sulfurique, 20 cm³ d'acide perchlorique et 10 cm³ d'acide nitrique, et chauffé jusqu'à solubilisation du chlorure d'argent. Après refroidissement, on ajoute un peu d'eau et on titre avec une solution de sulfocyanure de potassium N/50, en présence d'alun de fer. A 1 cm³ de sulfocyanure N/50 correspond 1 mg. 104 d'hydrate de chloral.

J'ai dosé le chloral chez des Rats recevant soit cet hypnotique seul, soit les associations alcool-chloral, chloral-butyléthylmalonylurée. Dans les expériences avec les associations la présence d'alcool, qui s'ajoute à un des réactifs utilisés pour le dosage de chloral, ne peut gêner la détermination exacte de ce dernier. Quant au barbiturique, je me suis assurée que cette substance ne trouble pas le dosage de chloral en déterminant celui-ci dans une solution d'hydrate de chloral de titre connu additionnée ou non d'une certaine quantité de butyléthylmalonylurée. Les résultats obtenus dans les deux cas ont été identiques.

III. — Dosage de la butyléthylmalonylurée dans le sang et le tissu cérébral de Rat.

Etant donné les faibles doses de butyléthylmalonylurée administrées aux animaux (0,045 mg. par g.), dans les

conditions d'expérience que j'ai adoptées, il était nécessaire, pour pouvoir doser cette substance dans le sang et le tissu cérébral des Rats, de disposer d'une technique permettant de déterminer des quantités de barbiturique de l'ordre du dixième de mg.

Parmi toutes les méthodes de dosage décrites par les auteurs, celle de Koppanyi et ses collaborateurs (1933-1934) m'a paru la plus sensible. Elle comprend deux parties : 1° la séparation du barbiturique du milieu biologique ; 2° le dosage de l'hypnotique au moyen d'une réaction colorée.

Les essais que j'ai effectués pour vérifier la sensibilité de la réaction colorée m'ont donné des résultats satisfaisants : 1 cm³ de solution chloroformique de barbiturique, additionné de 0,05 cm³ d'acétate de cobalt et de 0,3 cm³ d'isopropylamine en solution dans l'alcool méthylique, prend une teinte mauve d'autant plus intense que la concentration en barbiturique est plus élevée. Il est possible, avec une solution de butyléthylmalonylurée de titre connu, d'établir des étalons présentant entre eux des différences de concentration égales à 0,05 mg. ; la plus petite quantité de butyléthylmalonylurée qui donne une réaction positive est de 0,1 mg.

Cependant, lorsque j'ai utilisé la méthode de Koppanyi pour l'extraction de la butyléthylmalonylurée des substances biologiques, je me suis heurtée à de grandes difficultés. Cet auteur opère de la façon suivante : les organes finement divisés — après un contact de 24 heures avec un volume de soude à 5 % suffisant pour produire la liquéfaction des tissus — ou le sang oxalaté sont additionnés d'un volume égal de sulfate de cuivre à 10 %. Le liquide obtenu après filtration est acidifié et agité avec 10 volumes de chloroforme. L'extrait chloroformique contenant le barbiturique est soumis à la réaction colorée. J'ai essayé de suivre exactement ce procédé pour isoler de petites quantités de butyléthylmalonylurée ajoutées à du sang ou à du tissu cérébral. J'ai toujours obtenu des résultats négatifs.

tifs, même en remplaçant le sulfate de cuivre par un autre déféquant comme le sulfate d'ammonium saturé.

Seul l'emploi du mélange à parties égales d'acétone et d'alcool à 95° m'a permis d'extraire quantitativement la butyléthylmalonylurée, en particulier dans le cas de la substance cérébrale. Le procédé que j'ai utilisé a été le suivant : l'échantillon de cerveau, 3 g. environ, est finement broyé avec du sable et placé dans une petite fiole conique dans laquelle on ajoute à quatre reprises, en agitant chaque fois, 60 cm³ de mélange alcool-acétone. Le liquide surnageant est décanté et filtré. Le barbiturique passe entièrement dans le filtrat. Celui-ci est alors concentré au bain-marie, jusqu'à environ 25 cm³, acidifié avec 1 cm³ d'acide chlorhydrique 2 N et additionné de 25 cm³ d'eau de façon à séparer les lipides entraînés par l'alcool-acétone au moment de l'extraction. On filtre jusqu'à obtention d'un liquide clair, qui est agité pendant 10 minutes avec environ 150 cm³ de chloroforme. La portion chloroformique, contenant le barbiturique, est séparée par décantation, concentrée au bain-marie jusqu'à un certain volume, suivant la quantité de substance à doser, et soumis à la titration colorimétrique.

TABLEAU 27.

Cerveau de chien Poids utilisé (g.)	Butyléthyl- malonylurée ajoutée (mg.)	Butyléthyl- malonylurée trouvée (mg.)	Erreur %
3,3	10	9,3	— 7
3,2	10	10	
3,4	10	10	
2,8	10	8,9	—10,1
3,2	10	10	
2,8	4	4,07	+1,7
3,2	4	3,93	— 2
3,3	4	3,8	— 5

Cependant, même en employant cette technique d'extraction, il ne m'a été possible de doser avec une précision suffisante que des quantités de barbiturique supérieures

à 4 mg., comme le montre le tableau 27, et j'ai dû renoncer momentanément à la détermination de la teneur en butyléthylmalonylurée, beaucoup plus faible que 4 mg., dans le sang et le tissu cérébral de Rats recevant la dose liminaire active de cette substance.

Résultats expérimentaux **de l'étude de la répartition des hypnotiques** **dans le sang et la substance cérébrale de Rat.**

Pour comparer la répartition de l'alcool et du chloral dans le sang et le tissu cérébral à celle de ces mêmes hypnotiques faisant partie des associations alcool-chloral, alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée, j'ai effectué des expériences absolument superposables avec chacune des substances et chacune des associations examinées.

Il m'a paru intéressant de doser les hypnotiques non seulement peu de temps après l'injection, ce qui me permettait d'apprécier la vitesse de la fixation, mais aussi, presque au moment du réveil, pour me rendre compte de la durée de la fixation qui doit être intimement liée à l'élimination.

I. — Répartition de l'alcool et du chloral dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu chacun de ces hypnotiques seul ou leur association.

J'ai dosé l'alcool successivement chez des Rats auxquels j'ai injecté la dose liminaire active de cet hypnotique seul ou en association avec une quantité de chloral égale à la dose liminaire active ou à 88 % de celle-ci.

De même, j'ai déterminé la teneur en chloral du sang et du tissu cérébral après administration de cette substance à la dose minimum active ou 88 % de celle-ci, soit seule, soit en association avec la dose liminaire active d'alcool.

1° DOSAGE D'ALCOOL CHEZ DES RATS RECEVANT 2,4 MG. D'ALCOOL PAR G. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE).

J'ai administré à des Rats, par la voie intraveineuse, 2,4 mg. d'alcool par g., dose qui provoque un sommeil de 2 minutes, et j'ai ensuite dosé cet hypnotique dans le sang et le tissu cérébral en sacrifiant les animaux soit quelques minutes après l'injection, soit à des temps plus éloignés de celle-ci, variant de 10 à 95 minutes, pour préciser d'une part la vitesse de fixation de cette substance et pour suivre, d'autre part, sa disparition progressive de l'organisme.

J'ai effectué chaque expérience sur des groupes de 4 ou 5 animaux et j'ai considéré la moyenne des chiffres obtenus. L'état des Rats au point de vue des effets hypnotique et anesthésique a été noté après l'injection et au moment du dosage. Pour chaque série de résultats, que j'ai consignés dans le tableau 28, j'ai calculé, en appliquant les formules de Burn (1928) basées sur les calculs statistiques, l'écart individuel moyen (standard déviation de la

moyenne égal à $\sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$ où d représente l'écart entre la moyenne et chacun des résultats, n le nombre d'expériences) et l'écart individuel moyen p. 100. L'erreur produite dans le dosage chimique a été volontairement négligée étant donné sa faible importance comparative-ment à l'erreur statistique.

2° DOSAGE D'ALCOOL CHEZ DES RATS RECEVANT 2,4 MG. D'ALCOOL PAR G. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE) ET SOIT 0,225 MG. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE), SOIT 0,2 MG. (88 % DE LA DOSE LIMINAIRE ACTIVE) DE CHLORAL PAR G.

A une première série de Rats, j'ai administré 2,4 mg. d'alcool par g. et, 5 minutes après, 0,225 mg. de chloral par g. Cette association produit un sommeil d'une durée de 104 minutes.

TABLEAU 28. — *Dosage d'alcool dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu la dose limitaire active d'alcool seul ou en association avec 0,225 mg. de chloral par g. (dose limitaire active).*

Injection de 24 mg. d'alcool par g. (dose provoquant un sommeil de 2 min.)				Injection de 24 mg. d'alcool par g. et de 0,225 mg. de chloral par g. (association provoquant un sommeil de 104 min.)				
Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité d'alcool (g.) fixé pour 100 par :		Temps après lequel les animaux sont sacrifiés (min.)	Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité d'alcool (g.) fixé pour 100 par :	
		Sang	Tissus cérébral				Sang	Tissu cérébral
118 ♂	Veille	0,334	0,315	5	130 ♂	Sommeil et anesthésie	0,367	0,348
122 ♀	»	0,315	0,302		125 ♂		0,332	0,299
138 ♀	»	0,337	0,314		115 ♂		0,375	0,334
105 ♂	»	0,317	0,306		117 ♂		0,362	0,342
Moyenne.....		0,325	0,309				0,359	0,331
Ecart individ. moyen.....		0,0056	0,0031	10		Sommeil et anesthésie	0,0093	0,0109
Ecart individ. moyen %.....		1,7	1,0				2,6	3,3
90 ♀	Veille	0,319	0,280		106 ♀		0,314	0,281
92 ♂	»	0,301	0,274		145 ♀		0,286	0,277
105 ♂	»	0,308	0,273		114 ♂		0,331	0,318
132 ♀	»	0,317	0,307		115 ♂		0,322	0,307
112 ♀	»	0,320	0,312		140 ♂		0,318	0,308
Moyenne.....		0,313	0,289				0,314	0,298
Ecart individ. moyen.....		0,0037	0,0085				0,0075	0,0080
Ecart individ. moyen %.....		1,1	2,9				2,4	3,0

TABLEAU 28 (Suite).

Injection de 2,4 mg d'alcool par g. (dose provoquant un sommeil de 2 min.)				Injection de 2,4 mg. d'alcool par g. et de 0,225 mg. de chloral par g. (association provoquant un sommeil de 104 min.)				
Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité d'alcool (g.) fixé pour 100 par :		Temps après lequel les animaux sont sacrifiés (min.)	Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité d'alcool (g.) fixé pour 100 par :	
		Sang	Tissu cérébral				Sang	Tissu cérébral
182 ♂	Veille	0,274	0,254	30	143 ♂	Sommeil	0,298	0,289
140 ♂	»	0,278	0,269		137 ♂	»	0,275	0,276
128 ♂	»	0,272	0,264		128 ♂	Som. et an.	0,279	0,271
130 ♂	»	0,283	0,257		130 ♂	Sommeil	0,289	0,263
162 ♂	»	0,290	0,265		154 ♀	»		0,258
Moyenne.....		0,279	0,262				0,285	0,271
Ecart individ. moyen.....		0,0032	0,0027				0,0051	0,0053
Ecart individ. moyen % ...		1,1	1,0				1,8	1,9
130 ♂	Veille	0,261	0,257	60	135 ♂	Sommeil	0,253	0,242
115 ♂	»	0,280	0,259		115 ♂	»	0,243	0,239
127 ♂	»	0,273	0,245		120 ♂	»	0,264	0,249
160 ♀	»	0,258	0,258		130 ♂	»	0,267	0,255
Moyenne.....		0,268	0,255				0,257	0,246
Ecart individ. moyen.....		0,0051	0,0032				0,0054	0,0035
Ecart individ. moyen % ...		1,9	1,3				2,1	1,4
112 ♂	Veille	0,241	0,223	95	147 ♂	Sommeil	0,248	0,228
105 ♂	»	0,227	0,211		140 ♂	»	0,254	0,241
120 ♂	»	0,259	0,231		120 ♂	»	0,229	0,226
100 ♂	»	0,251	0,234		115 ♀	»	0,226	0,208
Moyenne.....		0,244	0,225				0,239	0,228
Ecart individ. moyen.....		0,0073	0,0051				0,0069	0,0069
Ecart individ. moyen % ...		3,0	2,3				2,9	3,0

† TABLEAU 29. — *Dosage d'alcool dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu la dose liminaire active d'alcool seul ou en association avec 0,2 mg. de chloral par g. (88 % de la dose liminaire active).*

Injection de 2,4 mg d'alcool par g. (dose provoquant un sommeil de 2 min.)				Temps après lequel les animaux sont sacrifiés (min.)	Injection de 2,4 mg d'alcool par g. de et 0,2 mg de chloral par g. (association provoquant un sommeil de 101 min.)				
Poids (g) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité d'alcool (g.) fixé pour 100 par :			Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité d'alcool (g.) fixé pour 100 par :		
		Sang	Tissu cérébral				Sang	Tissu cérébral	
90 ♀	Veille	0,319	0,280	10		100 ♂	Sommeil	0,325	0,306
92 ♂	»	0,301	0,274			130 ♀	Som. et an.	0,340	0,316
105 ♂	»	0,308	0,273			125 ♂	Sommeil	0,321	0,291
132 ♀	»	0,317	0,307			145 ♂	Som. et an.	0,349	0,317
112 ♀	»	0,320	0,312						
Moyenne.....		0,313	0,289					0,334	0,307
Ecart individ.		0,0037	0,0085					0,0065	0,0060
Ecart individ. moyen % ...		1,1	2,9					1,9	1,9
182 ♂	Veille	0,274	0,254	30		105 ♂	Sommeil	0,285	0,267
140 ♂	»	0,278	0,269			168 ♂	»	0,284	0,264
128 ♂	»	0,272	0,264			107 ♂	»	0,304	0,271
130 ♂	»	0,283	0,257			140 ♂	»	0,319	0,304
162 ♂	»	0,290	0,265						
Moyenne.....		0,279	0,262					0,298	0,276
Ecart individ.		0,0032	0,0027					0,0083	0,0095
Ecart individ. moyen % ...		1,1	1,0					2,8	3,4
112 ♂	Veille	0,241	0,223	95		105 ♂	Réveil	0,254	0,232
105 ♂	»	0,227	0,211			102 ♂	Réveil	0,220	0,200
120 ♂	»	0,259	0,231			102 ♂	Sommeil	0,226	0,212
100 ♂	»	0,251	0,234				Réveil	0,268	0,251
Moyenne.....		0,244	0,225					0,242	0,224
Ecart individ.		0,0073	0,0051					0,0114	0,0112
Ecart individ. moyen % ...		3,0	2,3					4,7	5,0

A une deuxième série de Rats, j'ai injecté la même dose d'alcool et 0,2 mg. de chloral par g., dose inactive. Cette association provoque un temps de sommeil de 101 minutes. Chez ces deux groupes d'animaux, j'ai déterminé la teneur en alcool du sang et du tissu cérébral dans les mêmes conditions que celles que j'ai exposées au paragraphe 1. Les résultats de ces expériences sont réunis dans les tableaux 28 et 29.

Des tableaux 28 et 29 il ressort qu'à chaque moment où l'on effectue le dosage d'alcool dans le sang et le tissu cérébral, chez les animaux ayant reçu cet hypnotique seul ou en association avec le chloral, les résultats obtenus sont identiques. La pénétration de l'alcool dans les cellules sensibles et la rapidité avec laquelle cette substance quitte le tissu cérébral sont sensiblement les mêmes dans les deux cas.

D'autre part, si l'on considère les résultats (voir tableau 28) obtenus 5 minutes après l'injection, chez les Rats ayant reçu l'alcool seul, les animaux étant réveillés depuis 3 minutes, et 95 minutes après l'injection, chez les Rats ayant reçu la même dose d'alcool en association avec 0,225 mg. de chloral par g., alors que ces derniers se trouvent dans un état voisin du réveil, on constate des différences très marquées dans les teneurs en alcool du sang et du tissu cérébral : les teneurs du deuxième groupe d'animaux ne représentent que 73 % de celles du premier groupe.

3° DOSAGE DE CHLORAL CHEZ DES RATS RECEVANT 0,225 MG. DE CHLORAL PAR G. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE) ET 0,2 MG. DE CHLORAL PAR G. (88 % DE LA DOSE LIMINAIRE ACTIVE).

Après avoir administré, par la voie intraveineuse, à deux séries de Rats, d'une part 0,225 mg. de chloral par g., dose qui produit une durée de sommeil de 20 minutes, d'autre part 0,2 mg. de chloral par g., dose non efficace, j'ai déterminé les teneurs en cet hypnotique du sang et du

TABLEAU 30. — *Dosage de chloral dans le sang et le tissu cérébral de Rats*
ayant reçu la dose liminaire active de chloral seul ou en association avec 2,4 mg. d'alcool par g.
(dose liminaire active).

Injection de 0,225 mg. de chloral par g. (dose provoquant un sommeil de 20 min.)				Temps après lequel les animaux sont sacrifiés (min.)	Injection de 0,225 mg. de chloral par g. et de 2,4 mg. d'alcool par g. (association provoquant un sommeil de 104 min.)			
Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité de chloral (g.) fixé pour 100 par :			Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité de chloral (g.) fixé pour 100 par :	
		Sang	Tissu cérébral			Sang	Tissu cérébral	
190 ♀	Sommeil	0,039	0,031	5	124 ♀	Sommeil et anesthésie	0,034	0,029
150 ♀	»	0,038	0,026		137 ♂		0,036	0,032
142 ♀	»	0,035	0,028		117 ♂		0,034	0,031
155 ♂	»	0,034	0,025		150 ♂		0,033	0,030
127 ♂	»	0,036	0,028				0,034	0,031
Moyenne.....		0,036	0,028			0,034	0,031	
Ecart individuel moyen ...		0,0014	0,0013			0,0006	0,0007	
Ecart individ. moyen % ...		4,0	4,8			1,9	2,2	
135 ♂	Sommeil	0,035	0,025	10	132 ♀	Sommeil et anesthésie	0,026	0,026
122 ♂	»	0,032	0,021		128 ♀		0,025	0,024
140 ♂	»	0,029	0,025		153 ♂		0,034	0,025
138 ♂	»	0,028	0,022		118 ♀		0,032	0,026
170 ♂	»	0,030	0,024				0,029	0,025
Moyenne.....		0,031	0,023			0,0022	0,0005	
Ecart individuel moyen ...		0,0012	0,0008			7,6	2,0	
Ecart individ. moyen % ...		4,0	3,6					

TABLEAU 30 (Suite).

Injection de 0,225 mg. de chloral par g. (dose provoquant un sommeil de 20 min.)				l'après lequel les animaux sont sacrifiés (min.)	Injection de 0,225 mg. de chloral par g. et de 2,4 mg. d'alcool par g. (association provoquant un sommeil de 104 min.)			
Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité de chloral (g.) fixé pour 100 par :			Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité de chloral (g.) fixé pour 100 par :	
		Sang	Tissu cérébral			Sang	Tissu cérébral	
182 ♂	Veille	0,016	0,021	30	189 ♂	Sommeil	0,016	0,020
132 ♂	»	0,016	0,014		120 ♀	»	0,019	0,020
135 ♂	»	0,018	0,014		130 ♀	»	0,014	0,016
158 ♂	»	0,017	0,029		124 ♀	»	0,018	0,015
195 ♂	»	0,024	0,018					
Moyenne.....		0,018	0,021			0,017	0,018	
Ecart individuel moyen....		0,0015	0,0031			0,0011	0,0013	
Ecart individ. moyen % ..		8,3	14,7			6,4	7,2	
225 ♂	Veille	0,013	0,011	60	172 ♂	Sommeil	0,015	0,014
155 ♀	»	0,011	0,016		141 ♀	»	0,015	0,014
189 ♀	»	0,014	0,015		141 ♀	»	0,012	0,006
156 ♀	»	0,013	0,008		105 ♀	»	0,014	0,018
Moyenne.....		0,013	0,013				0,014	0,013
Ecart individuel moyen....		0,0006	0,0018			0,0007	0,0025	
Ecart individ. moyen % ...		4,8	13,8			5,0	19,2	
129 ♂	Veille	0,008	0,005	95	206 ♂	Sommeil	0,014	0,013
124 ♂	»	0,011	0,012		147 ♀	Réveil	0,010	0,014
191 ♂	»	0,009	0,004		173 ♂	Sommeil	0,010	0,013
153 ♂	»	0,011	0,012		105 ♂	Réveil	0,010	0,008
Moyenne.....		0,010	0,008				0,011	0,012
Ecart individuel moyen....		0,0007	0,0021			0,0010	0,0014	
Ecart individ. moyen % ...		7,7	26,2			9,0	11,6	

TABLEAU 34. — Dosage de chloral dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu 38 % de la dose létale active de chloral seul ou en association avec 2,4 mg. d'alcool par g. (dose létale active).

Injection de 0,2 mg. de chloral par g. (dose inactive)				Injection de 0,2 mg. de chloral par g. et de 2,4 mg. d'alcool par g. (association provoquant un sommeil de 101 min.)				
Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité de chloral (g.) fixe pour 100 par :		Temps après lequel les animaux sont sacrifiés (min.)	Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité de chloral (g.) fixe pour 100 par :	
		Sang	Tissu cérébral				Sang	Tissu cérébral
165 ♂	Veille	0,029	0,021	10	143 ♀		0,023	0,015
145 ♀	»	0,026	0,023		163 ♂	Sommeil et anesthésie	0,022	0,028
150 ♂	»	0,027	0,029		162 ♀		0,029	0,024
160 ♂	»	0,038	0,020		145 ♂		0,030	0,029
177 ♂	»	0,026	0,024				0,026	0,024
Moyenne.....		0,029	0,023				0,0020	0,0030
Ecart individ. moyen		0,0022	0,0016				7,6	12,5
Ecart individ. moyen % ...		7,5	7,0					
123 ♀	Veille	0,017	0,013	30	190 ♂	Sommeil	0,014	0,024
147 ♀	»	0,017			142 ♂	»	0,012	0,021
165 ♀	»	0,018	0,022		118 ♀	»	0,015	0,015
137 ♂	»	0,018	0,017		120 ♀	»	0,015	0,015
105 ♀	»	0,016	0,019				0,014	0,019
Moyenne.....		0,017	0,018				0,0007	0,0022
Ecart individ. moyen		0,0004	0,0019				5,0	11,5
Ecart individ. moyen % ...		2,3	10,5					
160 ♂	Veille	0,010	0,013	60	120 ♀	Sommeil	0,011	0,008
130 ♂	»	0,010	0,009		120 ♂	»	0,010	0,016
105 ♀	»	0,011	0,014		130 ♂	»	0,011	0,013
143 ♂	»	0,011	0,013		115 ♀	»	0,011	0,014
Moyenne.....		0,011	0,012				0,011	0,013
Ecart individ. moyen		0,0004	0,0011				0,0003	0,0017
Ecart individ. moyen % ...		3,6	9,1				2,7	13,0

tissu cérébral à des temps variant de 5 à 95 minutes après l'injection. Chaque expérience a été effectuée sur 4 ou 5 animaux et j'ai considéré la moyenne des chiffres fournis par les 4 ou 5 dosages. Les résultats obtenus sont consignés dans les tableaux 30 et 31.

Il est intéressant de noter qu'entre la 5^e et la 30^e minute la teneur en chloral du sang est toujours supérieure à celle du tissu cérébral. A partir de la 30^e minute, les deux taux deviennent sensiblement identiques.

D'autre part, on constate que la répartition du chloral après injection de la dose liminaire active (voir tableau 30) n'est que très peu différente de la répartition de cet hypnotique après injection de 88 % de la dose liminaire active (voir tableau 31).

4° DOSAGE DE CHLORAL CHEZ DES RATS RECEVANT SOIT 0,225 MG. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE), SOIT 0,2 MG. (88 % DE LA DOSE LIMINAIRE ACTIVE) DE CHLORAL PAR G. ET 2,4 MG. D'ALCOOL PAR G. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE).

A une première série de Rats j'ai administré 2,4 mg. d'alcool par g. et 0,225 mg. de chloral par g. Cette association provoque une durée de sommeil de 104 minutes. J'ai dosé le chloral dans le sang et le tissu cérébral à des temps variant de 5 à 95 minutes après l'injection, en utilisant dans chaque expérience 4 animaux. Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 30.

A une deuxième série de Rats j'ai administré 2,4 mg. d'alcool par g. et 0,2 mg. de chloral par g. (association produisant une action hypnotique de 101 minutes). J'ai dosé le chloral dans le sang et le tissu cérébral 10 à 60 minutes après l'injection. Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau 31.

Pour chaque groupe de résultats j'ai calculé les erreurs statistiques commises.

En examinant les tableaux 30 et 31 on constate que, quel que soit le moment où l'on effectue les dosages, les taux en

chloral du sang et de la substance cérébrale sont sensiblement les mêmes chez les Rats ayant reçu cet hypnotique ou l'association chloral-alcool.

De plus, d'après le tableau 30, on voit que, chez les animaux ayant reçu le chloral seul, 30 minutes après l'injection, les teneurs du sang et du tissu cérébral sont respectivement de 0,018 et 0,021 g. de chloral pour 100, les animaux sont réveillés depuis 10 minutes ; à ce moment-là les Rats ayant reçu l'association dorment encore profondément, bien que leurs teneurs en chloral du sang et du tissu cérébral ne soient pas plus élevées (0,017 et 0,018 g. p. 100). Si on considère ces derniers animaux 95 minutes après l'injection, ils se trouvent dans un état voisin du réveil, leurs teneurs en hypnotique du sang et de la substance cérébrale sont de 0,011 et 0,012 mg. p. 100 et représentent respectivement 61 % et 57 % des taux correspondants obtenus 10 minutes après le réveil chez les animaux ayant reçu le chloral seul.

De l'ensemble de ces expériences il résulte que la vitesse de la fixation et la durée de celle-ci pour l'alcool et le chloral, en particulier en ce qui concerne le tissu cérébral, sont les mêmes lorsque les deux hypnotiques sont administrés simultanément ou chacun séparément, bien qu'au moment où les animaux sont sacrifiés leur état soit nettement différent dans les deux cas (généralement sommeil dans le premier cas, veille dans le second).

II. — Répartition de l'alcool dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu cet hypnotique seul ou en association avec la butyléthylmalonylurée (1).

J'ai déterminé successivement la teneur en alcool du sang et de la substance cérébrale, chez le Rat, d'une part après injection d'une quantité de cet hypnotique égale à la dose liminaire active ou à 133 % de celle-ci, d'autre part après administration simultanée de ces mêmes doses d'al-

1. Une partie des résultats obtenus avec cette association a été publiée antérieurement : L. Olszycka (1936).

cool et de la dose liminaire active de butyléthylmalonylurée.

1° DOSAGE D'ALCOOL CHEZ DES RATS RECEVANT 2,4 MG. D'ALCOOL PAR G. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE) ET 3,2 MG. D'ALCOOL PAR G. (133 % DE LA DOSE LIMINAIRE ACTIVE).

Pour comparer les résultats de ces dosages à ceux obtenus après administration de l'association alcool-butyléthylmalonylurée, j'ai eu à éliminer la cause d'erreur suivante : la solution de butyléthylmalonylurée utilisée renferme, pour permettre la solubilisation du barbiturique, une certaine quantité de carbonate de sodium ; or, celui-ci est susceptible de modifier, comme l'a montré Jeanne Lévy (1936), par son action sur le centre respiratoire, l'élimination de l'alcool. J'ai donc dosé l'alcool chez des Rats ayant reçu, 5 minutes avant l'administration de cet hypnotique, 0,045 mg. de carbonate de sodium par g., quantité correspondant à celle contenue dans la dose de butyléthylmalonylurée employée.

Chez les animaux auxquels j'ai administré 2,4 mg. d'alcool par g., dose qui produit un sommeil de 2 minutes, j'ai déterminé la teneur en cette substance du sang et du tissu cérébral 5 à 95 minutes après l'injection. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 32.

Chez les animaux auxquels j'ai administré 3,2 mg. d'alcool par g., dose qui produit une durée de sommeil de 54 minutes, j'ai dosé cet hypnotique dans le sang et le tissu cérébral 5 à 270 minutes après l'injection. Les résultats de ces expériences, effectuées chacune sur 5 Rats, sont réunis dans le tableau 33.

Les tableaux 32 et 33 montrent que les taux en alcool du sang et du tissu cérébral sont nettement différents chez les Rats recevant soit la dose liminaire active, soit 133 % de celle-ci : ils sont d'autant plus élevés que l'action hypnotique est plus prolongée. D'autre part, il est intéressant de noter, que les chiffres obtenus, 5 minutes après l'injection

de 2,4 mg. par g. et 60 minutes après l'injection de 3,2 mg. par g., pour la teneur en alcool de la substance cérébrale, sont comparables entre eux, or à ces moments-là les Rats se trouvent à peu près dans le même état : ils sont réveillés dans le premier cas depuis 3 minutes, dans le second cas depuis 6 minutes.

2° DOSAGE D'ALCOOL CHEZ DES RATS RECEVANT SOIT 2,4 MG. PAR G. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE), SOIT 3,2 MG. D'ALCOOL PAR G. (133 % DE LA DOSE LIMINAIRE ACTIVE) ET 0,045 MG. DE BUTYLÉTHYLMALONYLURÉE PAR G. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE).

J'ai administré à des groupes de 5 Rats la dose minimum active de butyléthylmalonylurée après injection préalable soit de 2,4 mg. d'alcool par g. (association dont la durée de sommeil est de 191 minutes), soit de 3,2 mg. d'alcool par g. (association dont le temps de sommeil est de 297 minutes).

J'ai dosé l'alcool dans le sang et le tissu cérébral, pour chaque association, en me plaçant dans des conditions identiques à celles exposées au paragraphe 1. Les résultats de ces expériences sont consignés dans les tableaux 32 et 33.

D'après les tableaux 32 et 33, on voit que la répartition de l'alcool dans le sang et le tissu cérébral, aussi bien peu de temps après l'apparition du sommeil que presque au moment du réveil, est sensiblement la même chez les Rats recevant l'alcool seul et chez les Rats recevant l'association, bien que chez ces derniers animaux l'action hypnotique soit de 4 à 14 fois plus longue.

De plus, si on considère les dosages effectués chez les différents animaux peu de temps après ou avant le moment du réveil, on constate les faits suivants : chez des Rats ayant reçu l'alcool seul à la dose de 3,2 mg. par g., les dosages effectués après 60 minutes (6 minutes après le réveil) donnent comme teneurs en cet hypnotique du sang

TABLEAU 33. — *Dosage d'alcool dans le sang et le tissu cérébral de Rats*

ayant reçu 133 % de la dose létale active d'alcool seul ou en association avec 0,045 mg. de butyléthylmalonylurée par g. (dose létale active).

Injection de 0,045 mg. CO ₂ Na ₂ par g. et de 3,2 mg. d'alcool par g. (dose provoquant un sommeil de 54 min.)				Injection de 3,2 mg. d'alcool par g. et de 0,045 mg. de butyléthylmalonylurée par g. (contenant 0,045 mg. CO ₂ Na ₂) (association provoquant un sommeil de 297 min.)				
Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité d'alcool (g.) fixé pour 100 par		Temps après lequel les animaux sont sacrifiés (min.)	Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité d'alcool (g.) fixé pour 100 par	
		Sang	Tissu cérébral				Sang	Tissu cérébral
270 ♂	Sommeil	0,401	0,386	5	215 ♂	Sommeil	0,411	0,390
216 ♂	"	0,410	0,380		232 ♂	"	0,402	0,385
217 ♂	"	0,434	0,391		240 ♂	anesthésie	0,419	0,397
223 ♂	"	0,420	0,381		235 ♂	"	0,419	0,420
182 ♂	"	0,399	0,407		220 ♂	"	0,409	0,393
Moyenne.....		0,412	0,389				0,411	0,397
Ecart individ. moyen.....		0,0065	0,0050				0,0031	0,0060
Ecart individ. moyen %		1,5	1,3				0,7	1,5
188 ♂	Veille	0,332	0,324	60	200 ♂	Sommeil	0,317	0,303
138 ♂	"	0,346	0,323		192 ♂	"	0,307	0,298
182 ♂	"	0,327	0,302		232 ♂	"	0,330	0,308
230 ♂	"	0,296	0,270		137 ♂	"	0,292	0,259
239 ♂	"	0,318	0,304		232 ♂	"	0,285	0,287
Moyenne.....		0,324	0,301				0,306	0,291
Ecart individ. moyen.....		0,0083	0,0098				0,0083	0,0088
Ecart individ. moyen %		2,5	3,2				2,7	3,0

TABLEAU 33 (suite).

Injection de 0,045 mg. CO ³ Na ² par g et de 3,2 mg. d'alcool par g. (dose provoquant un sommeil de 54 min.)				Injection de 3,2 mg. d'alcool par g. et de 0,045 mg. de butyléthylmalonylurée par g. (contenant 0,045 mg. CO ³ Na ²) (association provoquant un sommeil de 297 min.)				
Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité d'alcool (g.) fixé pour 100 par :		Temps après lequel les animaux sont sacrifiés (min.)	Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité d'alcool (g.) fixé pour 100 par :	
		Sang	T ssu cérébral				Sang	Tissu cérébral
180 ♂	Veille	0,301	0,294	95	255 ♂	Sommeil	0,279	0,263
196 ♂	»	0,292	0,279		200 ♂	»	0,267	0,265
260 ♂	»	0,301	0,281		180 ♂	»	0,322	0,303
175 ♂	»	0,319	0,299		118 ♂	»	0,318	0,292
220 ♂	»	0,288	0,276		138 ♂	»	0,299	0,268
Moyenne.....		0,300	0,286				0,297	0,278
Ecart individ. moyen.....		0,0053	0,0045				0,0110	0,0081
Ecart individ. moyen %....		1,7	1,5				3,7	2,8
160 ♂	Veille	0,180	0,176	270	170 ♂	Sommeil	0,122	0,117
205 ♂	»	0,186	0,170		285 ♂	»	0,157	0,166
228 ♂	»	0,170	0,167		145 ♂	»	0,184	0,174
228 ♂	»	0,173	0,169		168 ♂	»	0,188	0,169
172 ♂	»	0,196	0,193		158 ♂	»	0,189	0,171
Moyenne.....		0,181	0,175				0,168	0,159
Ecart individuel moyen....		0,0047	0,0047				0,0130	0,0110
Ecart individ. moyen %....		2,5	2,7				7,7	6,9

et de la substance cérébrale 0,324 et 0,304 g. p. 100 ; chez des Rats ayant reçu la même dose d'alcool en association avec la butyléthylmalonylurée, les dosages effectués après 270 minutes (27 minutes avant le réveil) donnent comme teneurs en alcool du sang et de la substance cérébrale 0,168 et 0,159 g. p. 100. Au moment du réveil, chez ces derniers animaux, les teneurs en alcool du sang et de la substance cérébrale sont égales à 52 % des teneurs en alcool du sang et du tissu cérébral des Rats ayant reçu l'alcool seul.

III. — Répartition du chloral dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu cet hypnotique seul ou en association avec la butyléthylmalonylurée.

J'ai dosé le chloral dans le sang et le tissu cérébral chez des animaux ayant reçu d'une part la dose liminaire active de cet hypnotique, d'autre part l'association de la même quantité d'hydrate de chloral et de la dose liminaire active de butyléthylmalonylurée.

1° DOSAGE DE CHLORAL CHEZ DES RATS RECEVANT 0,225 MG. DE CHLORAL PAR G. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE).

J'ai déjà eu l'occasion d'étudier la répartition du chloral dans le sang et le tissu cérébral, après injection de la dose liminaire active, chez le Rat. Les résultats consignés dans le tableau 30 ont été reportés dans le tableau 34 pour faciliter la comparaison avec les chiffres obtenus dans l'association.

2° DOSAGE DE CHLORAL CHEZ DES RATS RECEVANT 0,225 MG. DE CHLORAL PAR G. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE) ET 0,045 MG. DE BUTYLÉTHYLMALONYLURÉE PAR G. (DOSE LIMINAIRE ACTIVE).

Cette association produit un sommeil d'une durée de 136 minutes. Le dosage de chloral dans le sang et le tissu

TABLEAU 34. — *Dosage de chloral dans le sang et le tissu cérébral de Rat^h ayant reçu la dose limitaire active de chloral seul ou en association avec 0,045 mg. de butylét ylm-alcynylurée par g. (dose limitaire active).*

Injection de 0,225 mg. de chloral par g. (dose provoquant un sommeil de 20 min.)				Injection de 0,225 mg. de chloral par g. et de 0,045 mg. de butyléthylmalonylurée par g. (association provoquant un sommeil de 136 min.)				
Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité de chloral (g.) fixé pour 100 par :		Temps après lequel les animaux sont sacrifiés (min.)	Poids (g.) et sexe des Rats	Etat des animaux au moment du dosage	Quantité de chloral (g.) fixé pour 100 par :	
		Sang	Tissu cérébral				Sang	Tissu cérébral
135 ♂	Sommeil	0,035	0,025	10	90 ♂	Sommeil	0,032	0,022
122 ♂	»	0,032	0,021		144 ♂	»	0,033	0,021
140 ♂	»	0,029	0,025		144 ♂	»	0,027	0,025
138 ♂	»	0,028	0,022		97 ♂	»	0,028	0,024
170 ♂	»	0,030	0,024				0,030	0,023
Moyenne.....		0,031	0,023			0,0012	0,0009	
Ecart individuel moyen....		0,0012	0,0008			4,0	4,0	
Ecart indiv. moyen %.....		4,0	3,6					
182 ♂	Veille	0,016	0,021	30	250 ♂	Sommeil	0,019	0,021
132 ♂	»	0,016			141 ♂	»	0,021	0,016
135 ♂	»	0,018	0,014		210 ♂	»	0,020	0,018
158 ♂	»	0,017	0,029		166 ♂	»	0,019	0,014
195 ♂	»	0,024	0,018				0,020	0,017
Moyenne.....		0,018	0,021			0,0005	0,0015	
Ecart individuel moyen....		0,0015	0,0031			2,5	8,8	
Ecart indiv. moyen %.....		8,3	14,7					
129 ♂	Veille	0,008	0,005	95	265 ♂	Sommeil	0,012	0,011
124 ♂	»	0,011	0,012		220 ♂	»	0,011	0,015
191 ♂	»	0,009	0,004		158 ♂	»	0,015	0,015
153 ♂	»	0,011	0,012		171 ♂	»	0,009	0,008
Moyenne.....		0,010	0,008				0,012	0,012
Ecart individuel moyen....		0,0007	0,0021			0,0013	0,0017	
Ecart indiv. moyen %.....		7,7	26,2			10,8	14,7	

cérébral a été effectué sur des groupes de 4 Rats, 10, 30 et 95 minutes après l'injection.

Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau 34.

D'après ce tableau, les teneurs en chloral du sang et du tissu cérébral sont les mêmes chez les animaux ayant reçu cet hypnotique soit seul, soit en association avec la butyl-éthylmalonylurée.

De plus, d'après le tableau 34, on constate que chez les Rats ayant reçu le chloral seul, 10 minutes après le réveil, c'est-à-dire 30 minutes après l'injection, les teneurs en cet hypnotique du sang et de la substance cérébrale sont nettement supérieures (de 34 % et 43 %) à celles des animaux ayant reçu l'association et chez lesquels on effectue les dosages 40 minutes avant le réveil, c'est-à-dire 95 minutes après l'injection.

RÉSUMÉ

1° Dans l'association alcool-chloral, dans laquelle les deux constituants ont été dosés simultanément, la répartition dans le sang et le tissu cérébral des deux composants du mélange reste identique à celle de ces constituants administrés chacun séparément.

2° Dans les associations alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée, dans lesquelles seulement un des constituants a été dosé, la fixation de l'alcool et du chloral sur la substance cérébrale n'est pas influencée par la présence du barbiturique.

3° Lorsque les animaux recevant chacun de ces hypnotiques ou leurs associations se trouvent au moment du réveil leurs teneurs en substance active du sang et du tissu cérébral sont nettement différentes : elles sont bien inférieures, pour chacun des constituants, chez les Rats endormis avec l'association que chez les Rats ayant reçu séparément chaque composant du mélange.

SIXIÈME CHAPITRE

Discussion et interprétation des résultats.

1. — Définition de la potentialisation d'action.

Avant d'interpréter les résultats exposés ci-dessus, il paraît indispensable d'insister sur la définition même du terme potentialisation employé par Kochmann (1912) et Bürgi (1923) pour désigner le renforcement d'action observé dans les associations médicamenteuses. Bürgi n'admet la potentialisation que si l'effet produit par l'association de deux médicaments utilisés à des doses inférieures à 50 % de leurs doses minima actives est au moins égal à l'effet provoqué par chaque constituant de l'association utilisé à la dose liminaire.

Au premier congrès de Thérapeutique de 1933, le mot « potentialisation » a été critiqué en dehors même du phénomène qu'il représente. Roch préfère le terme d'exaltation, tandis que Zunz suggère l'expression de synergie renforçatrice, qui s'opposerait, dans le cas de simple addition d'action, à celle de synergie additive. Cependant, Tiffeneau soutient que potentialisation peut être conservée, car sa signification est déjà acquise et elle est actuellement comprise par tous les pharmacologues.

Plus intéressantes sont les suggestions de Kahlson et Uvnas (1935) et de Launoy (1936), qui demandent que le terme de potentialisation soit abandonné, quand il s'agit de dénommer des phénomènes de sensibilisation dus à une meilleure utilisation des doses administrées. Kahlson,

Uvnas et Launoy font surtout allusion aux phénomènes de sensibilisation de l'acétylcholine sous l'influence de l'ésérine, faits observés par Fühner (1918) et pour lesquels le mode d'action a été très étudié. En effet, on sait que l'ésérine exerce vis-à-vis de l'acétylcholine une action protectrice en inhibant les estérases du sang et des tissus et qu'elle permet à une plus grande partie de cette substance de manifester son activité. Cette action, si elle n'est pas unique, est tout au moins prépondérante, de telle sorte qu'il est possible dans ce cas particulier de respecter les observations des auteurs précités. Néanmoins, le plus souvent, on ignore le mécanisme d'action des associations médicamenteuses et le mode de pénétration de leurs constituants. Si on ne doit employer le mot de potentialisation que lorsqu'il n'y a pas d'augmentation de la pénétration d'un des constituants de l'association ou que cette meilleure pénétration n'est pas due à un phénomène enzymatique, ce terme sera d'un emploi extrêmement restreint. D'ailleurs, dans ces conditions, la potentialisation ne serait plus définie par rapport à l'effet final, comme l'a voulu Bürgi, mais en se basant sur le mécanisme d'action des associations ; or, celui-ci est difficile à établir dans la plupart des cas.

C'était également en préjugant du mécanisme d'action que Storm van Leeuwen (1917) avait posé, en principe, qu'il n'y avait potentialisation que lorsque la quantité globale des deux substances fixée sur le tissu cérébral et circulant dans le sang, exprimée en pourcentages des doses liminaires de chaque constituant nécessaire pour provoquer à lui seul le même effet que celui observé avec l'association, est inférieure à 100.

Dans ce travail, je n'ai pas adopté le mode de calcul de Bürgi et j'ai admis, en première approximation, qu'un phénomène de potentialisation se produit chaque fois que l'action observée avec une association est supérieure à la somme des actions provoquées par chacun des hypnotiques faisant partie de l'association et utilisé seul, sans tenir compte de l'état antérieur des cellules provoqué par des

doses d'hypnotiques ne produisant pas de sommeil. On peut en effet supposer, a priori, qu'un phénomène de potentialisation puisse se produire non seulement avec des doses inactives, comme l'ont montré Bürgi et la plupart des auteurs, mais encore avec des doses voisines des doses liminaires actives exerçant déjà à elles seules une faible activité pharmacodynamique. L'emploi de telles doses paraissait d'autant plus indispensable que c'est seulement dans ces conditions qu'il est possible de mettre en évidence une prolongation éventuelle de l'action examinée.

En effet, dans le cas d'associations de doses inactives, il se produit certainement des transformations cellulaires qui ne se traduisent pas par un effet objectif de sommeil. Pour justifier cette nouvelle manière de voir, il était indispensable d'effectuer une étude complète des associations, en faisant varier, dans des limites très larges, l'un et l'autre composant du mélange. C'est justement l'étude que j'ai entreprise et que j'ai décrite dans le troisième chapitre.

Pour diminuer les erreurs causées par les susceptibilités individuelles, j'ai toujours effectué des expériences sur des groupes d'animaux et j'ai seulement tenu compte des chiffres moyens obtenus dans toute une série d'expériences.

J'essaierai, dans le paragraphe suivant, de montrer que la prolongation considérable du sommeil que j'ai obtenue dans certains cas permet d'établir la réalité d'un phénomène de potentialisation de l'action hypnotique.

II. — Réalité du phénomène de potentialisation de l'action hypnotique.

Pour chacune des trois associations étudiées j'ai systématiquement fait varier les doses utilisées, des doses légèrement inférieures aux doses liminaires actives jusqu'aux doses toxiques. J'ai ensuite construit les courbes d'action complètes de ces associations, comme il a été exposé au chapitre 3.

Est-il possible à partir des résultats obtenus et en appli-

quant les calculs de Bürgi de mettre en évidence la réalité du phénomène de potentialisation ?

Lorsque Bürgi et ses élèves obtiennent une action avec une association de doses inactives des 2 substances, ils effectuent, pour conclure à une potentialisation ou une addition d'action, le calcul suivant : soit A la dose liminaire active du médicament I et B la dose liminaire active du médicament II ; les auteurs égalent A et B au nombre 100. Soit a et b les 2 doses des médicaments I et II, qui, utilisées en association, produisent une action semblable à celle de A ou de B administrés séparément : ils expriment alors a et b en % de leurs doses liminaires actives respectives et considèrent la somme $a + b$: si a est égal à 20 % de A et b à 30 % de B, $a + b = 50$, inférieur à 100, les auteurs concluent à la potentialisation ; si $a + b$ est égal à 100, l'action de l'association correspond à une simple addition des effets.

Le même calcul peut être effectué pour quelques associations d'hypnotiques, dans lesquelles des doses inactives ont été utilisées, aussi bien chez le Rat que chez la Souris. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 35.

TABEAU 35.

	Association utilisée (doses en mg.-g.)	Temps de sommeil (min.)	Somme des deux doses utilisées, exprimées en % de leurs doses liminaires actives
Rats	Alcool (1,6)-butyléthylmalonylurée (0,02)	1 1/2	66 + 44 = 110
	Alcool (0,8) - butyléthylmalonylurée (0,03)		33 + 66 = 99
	Alcool (1,6)-chloral (0,1)	6	66 + 44 = 110
Souris	Alcool (1,6 - butyléthylmalonylurée (0,04)	2 1/4	57 + 61 = 118
	Alcool (1,6)-chloral (0,2)	5	57 + 73 = 130
	Alcool (2,4)-chloral (0,1)	9	85 + 36 = 121
	Chloral (0,1)-butyléthylmalonylurée (0,05)	7	36 + 77 = 113

Ce tableau montre que, pour les quelques associations envisagées, la somme des doses des deux constituants, exprimées en % de leurs doses liminaires actives et qui provoquent, utilisées simultanément, une action hypnotique liminaire, est égale ou supérieure à 100.

Donc, si j'avais adopté, pour établir la réalité d'une potentialisation de l'action hypnotique, le procédé décrit plus haut (1) et si je m'étais contentée d'étudier seulement des associations de doses inactives, j'aurais admis, comme il ressort du tableau 35, que les trois associations examinées ne donnent lieu qu'à une simple addition des effets.

Comme je l'ai indiqué précédemment, mon but a été d'étudier des associations de doses variant dans de très larges limites et il m'a paru préférable de comparer à la courbe expérimentale d'une association une courbe théorique, obtenue en portant en abscisses les doses d'hypnotiques utilisées et en ordonnées la somme des effets des deux composants du mélange (voir chapitre 3).

On pourrait également, en se basant sur les idées de Bürgi, effectuer le calcul suivant. Il est possible de remplacer par le calcul, dans l'association des doses « *a* » et « *b* » de A et B, la dose « *b* » de B par une dose « *a'* » de A produisant un effet analogue à celui de « *b* » de B, en se servant des courbes d'action et en se plaçant dans la région de la courbe qui se trouve au voisinage de la dose « *a* » ; puis, toujours sur les courbes d'action, on peut comparer l'effet produit par « *a* » + « *a'* » à l'effet obtenu avec « *a* » + « *b* ».

Soit l'association de 0,045 mg. de butyléthylmalonylurée par g. et de 2,4 mg. d'alcool par g. Cette association produit, chez le Rat, un sommeil de 190 minutes. La dose d'alcool utilisée, 2,4 mg. par g., produit, administrée seule, 2 minutes de sommeil. Par quelle dose de butyléthylmalonylurée pourrait-

1. Un tel procédé d'étude admet d'ailleurs implicitement, sans qu'aucune démonstration en soit faite, une équivalence des effets pharmacodynamiques des deux substances utilisées en association. De plus, cette méthode ne s'applique qu'à l'examen d'associations de doses inactives.

elle être remplacée ? Cette valeur sera déduite de la courbe d'action du barbiturique (voir fig. 2, courbe 3) en se plaçant dans la région la plus voisine des effets provoqués par la dose utilisée de butyléthylmalonylurée, soit 0,045 mg. par g. Pour cela, il faut considérer les actions correspondant aux deux doses successives 0,045 et 0,05 mg. de cet hypnotique par g. (voir tableau 8). La différence entre les temps de sommeil provoqués par ces deux doses est de 43 minutes. A 0,005 mg. de butyléthylmalonylurée correspond donc une durée de sommeil de 43 minutes et à 0,001 mg. de barbiturique une durée de sommeil de 8 minutes. La dose d'alcool utilisée, qui produit un temps de sommeil de 2 minutes, correspond donc à l'action de $\frac{0,001 \times 2}{8} = 0,00025$ mg. de butyléthylmalonylurée par g.

Si maintenant, dans l'association examinée, la dose d'alcool employée est remplacée par cette quantité de butyléthylmalonylurée, une dose globale de barbiturique égale à $0,045 + 0,00025 = 0,04525$ mg. par g. est obtenue ; à cette dose correspond, d'après la courbe d'action de cet hypnotique, un temps de sommeil de 20 minutes. Le chiffre expérimental fourni par l'association étant de 190 minutes, il s'ensuivrait une potentialisation importante.

Le même calcul peut être effectué pour cette association dans le sens inverse, en partant de l'action de l'alcool et en déterminant la quantité d'alcool par laquelle il est possible de remplacer la dose de barbiturique utilisée. Cette valeur sera déduite de la courbe d'action de l'alcool (voir fig. 2, courbe 1), en considérant la région qui se trouve au voisinage des effets provoqués par la dose utilisée d'alcool, soit 2,4 mg. par g. La différence entre les temps de sommeil provoqués par deux doses successives 2,4 mg. et 2,8 mg. d'alcool par g. (voir tableau 6) est de 9 minutes. Donc, à 0,4 mg. de cet hypnotique correspond un temps de sommeil de 9 minutes et à 0,1 mg. un temps de sommeil de $2\frac{1}{4}$ minutes.

La dose de barbiturique, 0,045 mg. par g., faisant partie de l'association, produit, lorsqu'elle est administrée seule, un sommeil d'une durée de 11 minutes, sommeil qui peut être provoqué par $\frac{0,1 \times 11}{2\frac{1}{4}} = 0,48$ mg. d'alcool par g.

Si on remplace la dose de butyléthylmalonylurée par la quantité d'alcool correspondante, on obtient une dose globale d'alcool égale à $2,4 + 0,48 = 2,88$ mg. par g., qui, d'après la

courbe d'action de cette substance, produit une action hypnotique d'une durée de 12 minutes. Le temps de sommeil observé avec l'association étant de 190 minutes, le phénomène de potentialisation est ainsi mis en évidence.

Ce procédé peut être soumis à une critique sévère, car il consiste à ajouter les temps de sommeil provoqués par chacune des doses des deux hypnotiques utilisés seuls, alors qu'on peut supposer que, lorsque les cellules sensibles de l'animal ont été amenées à un certain état par l'une des substances, l'addition d'une dose d'une nouvelle substance est capable de produire un effet différent de celui qu'elle exercerait sur des cellules sensibles intactes. Néanmoins, la comparaison des courbes d'action expérimentales de l'association et des courbes théoriques d'addition permet d'opposer l'action hypnotique et les actions secondaires de l'association. Tandis que pour l'action hypnotique l'association produit toujours un effet supérieur à la somme des effets des deux constituants, pour les actions secondaires il n'y a jamais qu'addition des effets objectifs.

Quant à l'état particulier des cellules sensibles, il provient vraisemblablement des transformations biochimiques qu'elles subissent sous l'influence des hypnotiques (Warburg et Quastel). Une nouvelle étude biochimique des associations permettra peut-être de chiffrer le phénomène de potentialisation par rapport aux modifications que les cellules sont capables de subir sous l'influence de doses d'hypnotiques ne provoquant pas de phénomènes objectifs de sommeil.

D'autre part, on pouvait également se demander si le deuxième hypnotique ne joue pas le même rôle qu'une dose complémentaire du premier hypnotique. Cette hypothèse n'est pas justifiée : en effet, on obtient, chez le Rat, avec certaines associations, et notamment avec alcool-chloral et alcool-butyléthylmalonylurée, des durées considérables de sommeil (159 à 306 minutes), supérieures à celles pouvant être obtenues avec chaque hypnotique seul

(111 à 279 minutes) même si ce dernier est utilisé à la dose la plus élevée qui puisse être supportée par l'animal. De plus, chez la Souris, on peut obtenir une durée de sommeil (178 minutes) supérieure à la somme des durées de sommeil ($37 + 74 = 111$ minutes) qui serait provoqué par les doses les plus élevées des deux constituants de l'association utilisés seuls.

Au point de vue qualitatif, l'action hypnotique provoquée par l'association se différencie de celle produite par chacun des hypnotiques administré seul : dans les deux cas, le sommeil est calme, la respiration régulière, les effets toxiques, quand ils existent, se traduisent par des symptômes analogues, le réveil se manifeste de la même façon, néanmoins le sommeil provoqué par l'association est toujours plus profond et une anesthésie, d'ailleurs de courte durée, peut apparaître avec une association dont les composants utilisés chacun isolément ne déterminent pas la disparition des réflexes.

Peut-on, comme l'a supposé Storm van Leeuwen (1919), prévoir d'après les courbes d'action des hypnotiques l'existence d'un phénomène de potentialisation ? Si on considère les courbes d'action obtenues à partir des trois hypnotiques, alcool, chloral, butyléthylmalonylurée, chez le Rat et la Souris (voir figures 2 et 3), on voit d'une part que la courbe d'action de l'alcool se rapproche de la courbe d'action des poisons qui, d'après Storm van Leeuwen (voir figure 1, courbe 3), devraient donner, en association avec une autre substance, une diminution d'action ; d'autre part, que les courbes d'action du chloral et de la butyléthylmalonylurée sont assimilables à celles des poisons qui, d'après Storm van Leeuwen, donnent une addition d'action (voir figure 1, courbe 1). Or, les associations alcool-chloral, alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée donnent toutes lieu, d'après les calculs effectués, à une potentialisation de l'action hypnotique. Il n'est donc pas possible de déduire a priori des courbes d'action des médicaments des règles générales sur la possibilité d'une potentialisation, lorsque ces substances sont utilisées en association.

III. — Mécanisme de la potentialisation de l'action hypnotique.

Pour expliquer le mécanisme de la potentialisation des associations médicamenteuses, deux hypothèses principales se dégagent de la littérature : l'une d'elles attribue le phénomène de la potentialisation à des modifications de la pénétration des substances utilisées en association ; l'autre consiste à admettre que la potentialisation d'action se produit, lorsque les médicaments faisant partie de l'association possèdent des points d'attaque différents.

A. — Etude de la pénétration des substances utilisées en association.

L'hypothèse qui admet une meilleure pénétration des substances, lorsqu'elles sont utilisées en association, est d'autant plus intéressante qu'elle est passible d'une vérification expérimentale.

L'étude des actions secondaires des associations qui ne donnent lieu à aucun phénomène de potentialisation prouve que la pénétration générale des hypnotiques administrés simultanément n'est pas modifiée. Le problème se réduit donc à l'examen des variations que subit la pénétration élective des substances dans le tissu cérébral, lorsqu'elles sont utilisées en association. Cette question peut être abordée par l'étude de la fixation de l'hypnotique sur la substance cérébrale, car il existe, en particulier dans le cas de l'alcool éthylique, une relation entre la quantité d'hypnotique fixée sur le tissu cérébral et la dose injectée, à condition d'utiliser des doses assez voisines des doses liminaires actives. Ce fait ressort nettement des travaux de Jeanne Lévy, qui a dosé l'alcool dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu des doses de cette substance variant de 2 à 4 mg. par g. La même conclusion peut être tirée de mes propres expériences, effectuées sur

des Rats auxquels il a été administré soit 2,4 mg. d'alcool par g. (dose liminaire active), soit 3,2 mg. d'alcool par g. (133 % de la dose liminaire active) ; les teneurs en alcool du tissu cérébral, 5 minutes après l'injection, sont respectivement de 0,321 et de 0,389 g. p. 100.

Etant donné que la quantité d'hypnotique fixée sur le tissu cérébral est d'autant plus grande que la dose injectée produit un sommeil plus prolongé, on pouvait espérer, dans le cas d'une association d'hypnotiques, en dosant simultanément les deux substances dans le tissu cérébral, mettre en évidence des modifications éventuelles de la pénétration des hypnotiques dans les cellules sensibles. Cependant, avant de tirer des conclusions de cette étude, certaines réserves peuvent être formulées au sujet de la répartition homogène des hypnotiques dans les cellules de l'encéphale. Il est en effet possible que seules certaines régions du cerveau, responsables de l'action hypnotique, subissent des modifications de la pénétration après administration d'une association ; ces modifications peuvent naturellement passer inaperçues, lorsque les dosages sont effectués sur l'ensemble des cellules cérébrales.

Pourtant, quelques arguments ont été fournis en faveur d'une fixation homogène des hypnotiques. C'est ainsi que Koppanyi et ses collaborateurs (1934) montrent que les dérivés barbituriques — dont la fixation élective sur certaines cellules du thalamus semblait être prouvée par les expériences de Keeser (1928-1935) — se répartissent d'une façon homogène non seulement sur le système nerveux central, mais encore sur presque tous les organes (1).

Les conclusions qui seront formulées sur la pénétration ne pourront acquérir toute leur validité que lorsqu'on aura démontré par des travaux précis que la répartition des hypnotiques dans le tissu cérébral s'effectue d'une manière homogène. Si, au contraire, on prouve que la fixation de ces substances a lieu d'une façon élective sur un petit

1. Fabre (1935) a signalé que les barbituriques se retrouvent en quantité proportionnellement importante dans toutes les glandes riches en lipoides.

groupe de cellules de l'encéphale, responsables de l'action hypnotique, il ne sera pas possible de préciser s'il se produit un changement de la perméabilité de ces cellules privilégiées.

Indépendamment de ces réserves, certaines conclusions peuvent être tirées des expériences effectuées sur la répartition dans le sang et le tissu cérébral des hypnotiques utilisés seuls ou en association.

Les animaux ayant reçu l'association alcool-chloral présentent, lorsqu'ils sont sacrifiés à des intervalles de temps identiques après l'injection (plus ou moins éloignés de celle-ci), les mêmes teneurs du sang et du tissu cérébral en ces deux hypnotiques que lorsqu'ils reçoivent chacune des substances isolément. Les animaux sont cependant amenés à des états nettement différents (voir tableaux 30, 31) : dans le cas de l'association, ils sont soumis à une action hypnotique qui se prolonge de 101 à 104 minutes ; dans le cas de l'administration de chloral ou d'alcool ils sont soit à l'état de veille, soit sous l'influence d'un sommeil de courte durée, 20 minutes au maximum.

On peut conclure des résultats obtenus, qu'il n'y a aucun changement de la perméabilité des cellules de l'encéphale vis-à-vis de l'alcool et du chloral et que la présence d'un des hypnotiques administrés n'empêche ni ne favorise la fixation de l'autre substance sur le tissu cérébral. Si l'on égale à 100 % les teneurs A et B du tissu cérébral en alcool et en chloral à chaque temps « *t* », chez les Rats recevant chaque hypnotique isolément, la teneur globale en alcool + chloral (exprimée en pourcentages des teneurs A et B) du tissu cérébral des Rats recevant l'association est constamment égale, au même temps « *t* », à 200 %.

Pour les deux autres associations alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée, dans lesquelles je n'ai pu doser qu'un des constituants du mélange, je crois néanmoins pouvoir formuler, par analogie, des conclusions semblables.

Un autre fait se dégage encore de ces expériences : les teneurs en substance active du tissu cérébral d'animaux

ayant reçu des doses différentes d'un hypnotique, mais sacrifiés au même état de veille, sont comparables entre elles : soit deux séries de Rats ayant reçu (voir tableaux 32, 33) l'une 2,4 mg. (dose liminaire active), l'autre 3,2 mg. (133 % de la dose liminaire active) d'alcool par g. ; l'alcool est dosé dans le tissu cérébral 5 minutes après l'injection de 2,4 mg. par g. et 60 minutes après l'injection de 3,2 mg. par g. Les Rats se trouvent alors dans un même état de veille : ils sont réveillés les uns depuis 3 minutes, les autres depuis 6 minutes. Les teneurs en alcool du tissu cérébral sont respectivement de 0,321 g. et 0,304 g. p. 100, donc du même ordre de grandeur.

Des résultats analogues se déduisent de l'étude de la pénétration du chloral. Le dosage dans le tissu cérébral du chloral, 30 minutes après l'injection de 0,225 mg. par g. (dose liminaire active) et 10 minutes après l'injection de 0,2 mg. de chloral par g. (88 % de la dose liminaire active), alors que les animaux se trouvent dans un même état de veille (ils sont réveillés depuis 10 minutes) (voir tableaux : 30, 31), montre que les teneurs respectives du tissu cérébral en cet hypnotique sont de 0,021 et 0,023 g. p. 100.

Comme il existe une relation entre l'état de l'animal et la quantité d'hypnotique fixé sur les cellules sensibles (1), il est possible de comparer les quantités de substance active fixée sur le tissu cérébral chez les animaux recevant les deux hypnotiques en association, ou chacun des constituants isolément et sacrifiés soit dans le même état de veille, soit dans le même état de sommeil. J'utiliserai de nouveau, pour cet examen, les résultats obtenus avec l'association alcool-chloral, dans laquelle les deux substances ont pu être dosées simultanément.

1° Comparaison des teneurs en hypnotique du tissu céré-

1. Tiffeneau et Broun (1936) ont déjà montré que, lorsqu'on provoque une anesthésie chez des animaux soumis préalablement à l'action de certains déprimeurs encéphaliques, la quantité d'anesthésique fixée sur l'encéphale est inférieure à celle fixée sur l'encéphale d'animaux normaux, amenés au même degré d'anesthésie.

bral de Rats sacrifiés dans le même état de veille et ayant reçu soit une association d'hypnotiques, soit chacun des constituants seul.

a) Chez les Rats recevant l'association de 2,4 mg. d'alcool par g. et de 0,225 mg. de chloral par g., la quantité d'alcool fixée sur le tissu cérébral, 104 minutes après l'injection, au moment du réveil, est égale à 71 % de la quantité d'alcool fixée sur le tissu cérébral de Rats sacrifiés dans le même état de veille que les précédents, 5 minutes après l'injection de 2,4 mg. d'alcool par g. Chez les mêmes animaux, la quantité de chloral fixée sur le tissu cérébral, 114 minutes après l'injection de l'association (10 min. après le réveil), est égale à 39 % de la quantité de chloral fixée sur le tissu cérébral de Rats ayant reçu 0,225 mg. de chloral seul et sacrifiés dans le même état de veille, 30 minutes après l'injection et 10 minutes après leur réveil. La teneur globale du tissu cérébral en hypnotique est donc de : $71 \% + 39 \% = 110 \%$, si on égale à 100 % la teneur en hypnotique du tissu cérébral de Rats ayant reçu un des composants de l'association et sacrifiés dans le même état de veille.

b) Chez les Rats recevant l'association de 2,4 mg. d'alcool par g. et de 0,2 mg. de chloral par g., les quantités d'alcool et de chloral fixées sur le tissu cérébral, 101 minutes après l'injection, au moment du réveil, sont respectivement égales à 71 % et 30 % des quantités de ces hypnotiques fixées sur le tissu cérébral de Rats ayant reçu chacun des constituants seul et sacrifiés dans le même état de veille. La teneur globale du tissu cérébral en substance active est donc égale à $71 \% + 30 \% = 101 \%$ de la teneur en hypnotique du tissu cérébral obtenue chez les Rats ayant reçu un des constituants du mélange et sacrifiés dans le même état de veille.

De cet examen il résulte que la teneur globale en hypnotique du tissu cérébral des Rats ayant reçu une association est égale, au moment de leur réveil, à 100 % des teneurs en hypnotique du tissu cérébral des Rats ayant reçu un des constituants du mélange et sacrifiés dans le même état de veille.

2° Comparaison des teneurs en hypnotique du tissu cérébral des Rats sacrifiés dans le même état de sommeil et

ayant reçu soit une association d'hypnotiques, soit chacun des constituants seul.

Pour pouvoir comparer les teneurs en hypnotique du tissu cérébral de Rats sacrifiés dans le même état de sommeil, qu'ils aient reçu l'association ou chacun des hypnotiques isolément, il faut administrer à ces animaux des doses élevées de chloral ou d'alcool donnant déjà un certain pourcentage de mortalité. D'après les résultats antérieurement obtenus il ne paraît pas légitime de comparer la fixation sur le tissu cérébral des hypnotiques utilisés à des doses subtoxiques à la fixation de ces substances administrées à des doses minima actives. En effet, le tissu cérébral peut fixer une quantité élevée d'hypnotique pour des doses inférieures (1) à la dose subtoxique. Il est possible qu'à partir de cette limite il n'existe plus de relation étroite entre la teneur en hypnotique du tissu cérébral et l'état de l'animal.

*
**

La potentialisation observée n'est due ni à une meilleure pénétration générale des hypnotiques, comme le montre l'absence de potentialisation des effets secondaires des associations, ni à une meilleure pénétration dans les cellules sensibles, puisque la fixation des hypnotiques ne subit aucune modification, qu'ils soient utilisés isolément ou en association.

Ces données ne résolvent aucunement le problème et la même question se pose toujours : par quel mécanisme les deux hypnotiques fixés simultanément sur les cellules sensibles qui produisent dans ces conditions, sans que leur pénétration soit modifiée, une action plus importante que la somme des effets des deux constituants utilisés seuls,

1. Les calculs que j'ai pu effectuer en utilisant les résultats obtenus par Jeanne Lévy (1935) ont montré que, en ce qui concerne l'alcool, la teneur en cet hypnotique du tissu cérébral des Rats recevant l'association alcool-chloral est égale à 30 % de la teneur en alcool du tissu cérébral des Rats recevant une dose massive de 4 mg. d'alcool par g. qui provoque une durée de sommeil analogue à celle de l'association. Il ne me paraît pas possible de tirer une conclusion valable d'un tel résultat.

peuvent-ils donner lieu à un phénomène de potentialisation ?

J'examinerai maintenant s'il est possible d'expliquer le mécanisme de la potentialisation de l'action hypnotique par l'hypothèse de Bürgi, basée sur les points d'attaque des médicaments.

B. — Etude des points d'attaque des substances utilisées en association.

Bürgi (1910-1923-1933) a émis l'hypothèse que la potentialisation d'une action pharmacodynamique n'est obtenue qu'avec deux médicaments ayant dans l'organisme des points d'attaque différents.

Cette hypothèse parut vérifiable au point de vue expérimental après que Pick (1927-1930) eût classé les hypnotiques, suivant leurs points d'attaque, en deux groupes : hypnotiques corticaux et hypnotiques thalamiques. Pick et Molitor (1926), étudiant l'action des associations de deux hypnotiques actifs électivement l'un sur la corticalité, l'autre sur les centres thalamiques, mettent en évidence un phénomène de potentialisation et confirment l'hypothèse de Bürgi. Cependant, d'autres auteurs arrivent à des résultats contraires. C'est ainsi que Fromherz (1927) ne peut répéter sur la Souris les résultats de Molitor et Pick obtenus sur le Lapin et il se garde bien de généraliser les faits observés. Steinmetzer (1928) montre, qu'une potentialisation d'action peut être obtenue avec deux hypnotiques ayant le même point d'attaque, comme par exemple le véronal et le gardénal, et que d'autre part deux hypnotiques ayant des points d'attaque différents, comme la paraldéhyde et le véronal, peuvent donner lieu à une simple addition des effets. Enfin, Girndt (1932), ne pouvant confirmer la potentialisation de l'action hypnotique signalée par Molitor et Pick, rejette la classification de Pick.

Les résultats obtenus dans ce travail ne concilient d'ailleurs pas non plus l'hypothèse de Pick et celle de Bürgi. L'alcool et le chloral appartiennent au groupe des hypnotiques corticaux ; la butyléthylmalonylurée au groupe

des hypnotiques thalamiques. L'administration simultanée d'alcool et de chloral, qui ont tous deux le même point d'attaque, celle d'alcool et de butyléthylmalonylurée, ou de chloral et de butyléthylmalonylurée, qui ont des points d'attaque différents, produisent toutes indifféremment une potentialisation de l'action hypnotique. Tandis que les résultats obtenus avec ces deux dernières associations confirment l'hypothèse de Bürgi, les résultats obtenus avec l'association alcool-chloral l'infirmement.

Il ne semble pas possible de formuler actuellement une conclusion concernant la validité de l'hypothèse de Bürgi, tant que les points d'attaque des hypnotiques ne seront déterminés avec une plus grande certitude.

*
* *

Les deux hypothèses principales formulées pour expliquer la potentialisation des associations médicamenteuses : meilleure pénétration, différences des points d'attaque, n'apportent, tout au moins en ce qui concerne les hypnotiques, aucun éclaircissement. On peut se demander si la solution du problème ne sera pas trouvée en l'abordant d'une façon tout à fait différente, en considérant non plus le sort du médicament, mais l'état de la cellule sensible.

J'ai, dans mon travail, examiné d'une part le sort des *médicaments*, d'autre part les rapports qui existent entre la potentialisation et le mode d'action pharmacologique des *médicaments*. Je n'ai pas étudié directement les transformations subies par les *cellules sensibles*. Cette question, beaucoup plus difficile à aborder expérimentalement, consisterait à rechercher les modifications physiologiques, biochimiques ou physico-chimiques des cellules sensibles, à fixer les variations de leur métabolisme, qui sont capables d'influencer leur réactivité au point qu'elles répondraient d'une façon différente à la même quantité de substance active, suivant que celle-ci est fixée seule ou en même temps qu'une autre substance hypnotique. C'est seulement après ces diverses études qu'on pourra espérer donner une définition plus précise de la potentialisation.

SEPTIÈME CHAPITRE

Conclusions générales.

L'ensemble des expériences effectuées avec trois associations d'hypnotiques (alcool-chloral, alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée), chez des Rats et des Souris, par des expériences statistiques, a permis de formuler deux séries de conclusions, les unes sur la réalité du phénomène de potentialisation, les autres sur le mécanisme de cette action.

I. — RÉALITÉ DE LA POTENTIALISATION DE L'ACTION HYPNOTIQUE.

L'étude complète de trois associations a été effectuée en faisant varier, dans des limites très larges, l'un et l'autre constituant du mélange. Pour chacune des associations envisagées les courbes d'action ont été construites.

De cette étude, les conclusions suivantes se dégagent :

1° Les associations alcool-chloral, alcool-butyléthylmalonylurée, chloral-butyléthylmalonylurée donnent toutes lieu à une potentialisation de l'action hypnotique. *La durée maximum de sommeil provoqué par l'association est, le plus souvent, supérieure à la durée de sommeil provoqué par chaque constituant utilisé seul à la dose la plus élevée que peut supporter l'animal.* Dans certains cas, elle est même supérieure à la somme des durées de sommeil provoqué par chaque constituant utilisé seul à la dose la plus active.

2° Les effets hypnotiques obtenus avec l'association et avec chacun des constituants diffèrent principalement au point de vue quantitatif.

3° On ne peut conclure à l'absence ou à l'existence d'un phénomène de potentialisation sans avoir effectué une étude complète des associations, en administrant des quantités très variables des deux constituants, depuis les doses inactives jusqu'à des doses exerçant déjà à elles seules une action pharmacologique.

4° L'étude des courbes d'action des hypnotiques ne permet pas de prévoir les substances dont l'association donnera lieu à un phénomène de potentialisation.

II. — MÉCANISME DE LA POTENTIALISATION DE L'ACTION HYPNOTIQUE.

Les conclusions suivantes peuvent être énoncées sur la pénétration générale des hypnotiques utilisés en association, sur leur pénétration élective, sur leurs points d'attaque :

1° Les actions de l'alcool, du chloral et de la butyléthylmalonylurée sur la pression artérielle, le rythme et l'amplitude cardiaques, le péristaltisme intestinal, le métabolisme basal ne subissent aucun renforcement, lorsque ces hypnotiques sont utilisés en association ; il s'ensuit que leur pénétration générale n'est pas modifiée.

2° a) La fixation, sur le tissu cérébral du Rat, d'alcool et de chloral n'est pas modifiée, que ces substances soient administrées (par la voie intraveineuse) seules ou en association.

b) La fixation de l'alcool sur le tissu cérébral du Rat ayant reçu l'association alcool-butyléthylmalonylurée est identique à celle qui se produit chez le même animal ayant reçu l'alcool seul.

c) La fixation du chloral sur le tissu cérébral du Rat ayant reçu l'association chloral-butyléthylmalonylurée est identique à celle qui se produit chez le même animal ayant reçu le chloral seul.

d) Il résulte de ces faits, que l'utilisation simultanée de deux hypnotiques n'empêche ni ne favorise leur fixation sur les cellules sensibles. On ne peut donc invoquer une meilleure pénétration élective des hypnotiques pour justifier la potentialisation de leur action.

3° a) L'alcool et le chloral, qui sont considérés par Pick comme des hypnotiques à point d'attaque électif cortical, donnent lieu à un phénomène de potentialisation.

b) L'association de l'alcool et de la butyléthylmalonylurée, du chloral et de la butyléthylmalonylurée, associations d'hypnotiques corticaux et thalamique d'après Pick, donnent lieu à un phénomène de potentialisation.

c) Ces résultats ne peuvent concilier la classification de Pick et la théorie de Bürgi, basée sur les différences des points d'attaque des médicaments. Cette théorie ne peut à elle seule expliquer la potentialisation de l'action hypnotique.

4° L'étude de la pénétration des hypnotiques utilisés en association d'une part, l'étude des rapports existant entre la potentialisation et le mode d'action des médicaments d'autre part, ne fournissent aucun éclaircissement sur la potentialisation de l'action hypnotique. On peut se demander si la potentialisation d'action ne résulte pas de certaines modifications physiologiques ou physico-chimiques des cellules sensibles, modifications capables d'influencer la réactivité de ces cellules de telle sorte qu'elles répondraient d'une façon différente à la même quantité de substance active, suivant que celle-ci est fixée seule ou en même temps qu'une autre substance hypnotique.

BIBLIOGRAPHIE

- AEBLY (J.). — Zur Frage der Beziehungen zwischen Gesamtwirkung eines Gemisches und der Wirkung der Einzelkomponenten auf ein bestimmtes Organ, sowie zur Frage der Bürgischen Kombinationsregel. *Schweiz. med. Wochenschr.*, 1927, 57, 640.
- ALLEGRI (A.). — Cocaina, alcool, dinitrofenolo e blu di metilens nella intossicazione sperimentale da barbiturici. *Bull. Soc. ital. Biol. sper.*, 1935, 10, 48.
- BARTEN (O.). — Über kombinierte Narkose. VI. Mitteilung : Über die Kombination der Aether-und Chloroform-Narkose mit Schlafmitteln (Chloralhydrat, Veronal, Paraldehyde) beim Kaninchen. *Arch. intern. Pharmacol. et Thérapie*, 1913, 23, 505.
- BÜRGI (E.). — Die Wirkung von Narcotica-Kombinationen. *Deut. med. Wochenschr.*, 1910, nos 1 et 2, 20 et 63.
- Über die pharmakologische Bedeutung der Arzneigemische. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.*, 1923, 23, 556.
- Über die pharmakologische Bedeutung der Arzneigemische. *Med. Klin.*, 1926, 22, 833.
- Über die Arzneikombinationen. *Wien Klin. Wochenschr.*, 1931, 1, 757.
- Über das Kombinieren von Arzneien. *Wien. med. Wochenschr.*, 1931, 1, 7 et 55.
- Premier Congrès Français de Thérapeutique. Ed. Doin, 1933. *Rapports*, p. 341.
- BURN (J.-H.). — Methods of Biological Assay. *Oxford Medical Publications*, 1928.
- CARRIÈRE (G.), HURIEZ (Cl.) et WILLOQUET (P.). — Etude expérimentale des injections intraveineuses d'alcool au cours

- d'intoxications par le gardénal. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 116, 188.
- DARMKÖHLER (E.). — Über kombinierte Narkose. III Mitt. Über die gegenseitige Beeinflussung der Konzentrationen von Chloroform und Aether bei der Inhalationsnarkose des Kaninchens. *Arch. intern. Pharmacol. et Thérapie*, 1913, 23, 229.
- FABRE (R.). — Localisation endocrinienne des substances médicamenteuses et toxiques. *Congrès international de Physiologie Leningrad-Moscou*, 1935, p. 92.
- FODERA (F.-A.) et BUGATTI (G.-U.). — *Arch. farm. therap.*, 1902, 10, nos 9 et 10.
- FÜHNER (H.). — Über gegenseitige Löslichkeitbeeinflussung wässriger Lösungen von Aether, Chloroform, Phenol, u. a. *Ber. deut. chem. Ges.*, 1909, 42, 887.
- Zur Theorie der Mischnarkose. *Deut. med. Wochenschr.*, 1910, 36, 103.
- Pharmakologische Untersuchungen über die Mischnarkose. *Münchn. med. Wochenschr.*, 1911, 58, 179.
- Die Morphin-Skopolaminwirkung im Tierversuch. *Deut. med. Wochenschr.*, 1913, 39, 143.
- Untersuchungen über den Synergismus von Giften. III. Die gegenseitige Löslichkeitbeeinflussung der Narkotika. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1914, 75, 53.
- Untersuchungen über des Synergismus von Giften. *Ibid.*, 1918, 82, 51.
- Antagonismus und Synergismus. *Deut. med. Wochenschr.*, 1926, 53, 473.
- FÜHNER (H.) et GREB (W.). — Untersuchungen über Synergismus von Giften. II. Die Mischhämolyse. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1912, 69, 348.
- FROMHERZ (K.). — Sedative Wirkungen im Tierversuch. *Ibid.*, 1927, 121, 273.
- GINGLINGER (A.) et KAYSER (Ch.). — Etablissement de la thermorégulation chez les homéothermes au cours du développement. *An. de Physiol.*, 1929, 5, 710.
- GIRNDT (O.). — Die Ermittlung der Wirkungsstärke von Schlafmitteln und Schlafmittel-Kombinationen mit Hilfe der

- Lage und Bewegungs-Reaktionen. *Schmerz usw.*, 1930, 3, 81.
- Zur Einteilung der Hypnotika in Grosshirn-und Hirnstamm-Mittel. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1932, 167, 90.
- GORDONOFF (T.). — Experimentelles über die Zeitpotenzierung. *Med. Klin.*, 1926, 22, 84.
- GRÜNINGER (U.). — Die Wirkung einmaliger und verteilter Morphingaben auf die Atmung des Kaninchens. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1927, 126, 77.
- HARISPE (D.). — Contribution à l'étude du métabolisme maximum ou métabolisme du sommet. Etude expérimentale chez le cobaye. Thèse de la Faculté de Médecine. Ed. Peyronnet et Cie, Paris, 1937.
- HONIGMANN (F.). — Über Mischnarkosen. *Arch. klin. Chirurg.*, 1899, 58, 30.
- KAHLSON (G.) et UVNAS (B.). — Zur Theorie der Sensibilisierung für Azetylcholin. Zugleich Bericht über eine Erregbarkeitssteigernde Wirkung des Fluorids. *Skand. Arch. Physiol.*, 1935, 72, 215.
- KEESER (E.) et KEESER (J.). — Über den Nachweis von Koffein, Morphin, und Barbitursäurederivaten im Gehirn. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1928, 127, 230.
- Studies on barbiturates. Distribution of barbiturates in the brain. Remarks on the publication of the same title by Koppányi, Dille and Krop. *J. Pharm. exp. Therap.*, 1935, 53, 137.
- KIONKA et KRÖNIG. — Mischnarkosen mit genauer Dosierung der Dampfkonzentration. *Arch. Klin. Chirurg.*, 1905, 75, 93.
- KOBAYASHI (T.). — Über den Einfluss der Schlafmittel auf den Blutdruck. *Jap. J. med. Sci. Trans. IV Pharmacol.* 1935, 8, 135.
- KOCHMANN (M.). — Über die Kombination von Arzneimitteln. *Deut. med. Wochenschr.*, 1912, 38, 1589.
- KOPPANYI (T.) et DILLE (J. M.). — Remarks on the distribution of barbiturates in the brain. *J. Pharm. exp. Therap.*, 1935, 54, 84.
- KOPPANYI (T.), DILLE (J. M.) et KROP (S.). — Studies on barbitu-

- fates. VIII. Distribution of barbiturates in the brain. *J. Pharm. exp. Therap.*, 1934, 52, 121.
- KOPPANYI (T.), MURPHY (W. S.) et KROP (S.). — Studies on barbiturates. *Arch. intern. Pharmacol. et Thérapie*, 1933, 46, 76.
- KOPPANYI (T.), DILLE (J. M.), MURPHY (W. S.) et KROP (S.). — Studies on barbiturates. II. Contributions to methods of barbital research. *J. amer. pharm. assoc.*, 1934, 23, 1074.
- KRAWKOW (N. P.). — Über die Hedonal-Chloroform-Narkose. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1908, 317.
- LATRON (M. L.). — Influence de l'anesthésie par les barbituriques sur le métabolisme basal (Etude expérimentale chez le Lapin et le Cobaye). Thèse de la Faculté de Médecine, Ed. Jouve et Cie, Paris, 1937.
- LAUNOY (L.). — *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 1935, 17, 1648.
- LE HEUX (J. W.). — Über den Synergismus von Arzneimitteln. Aether-Magnesiumsulfat, Magnesiumsulfat-Chloralhydrat, Magnesiumsulfat-Urethan. *Pflüg. Arch.*, 1919, 174, 105.
- LENDLE (L.). — Gibt es eine Wirkungspotenzierung durch zeitliche Verteilung einer Giftdosis? *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1928 134, 113.
- LÉVY (Jeanne). — Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses. Ed. Masson, Paris, 1930.
- Contribution à l'étude de l'accoutumance expérimentale aux poisons. I. Alcoolisme expérimental. *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 1935, 17, 13.
 - Alcoolisme expérimental. Phénomènes d'hypersensibilité et d'hyposensibilité acquises. *Bul. Soc. Philom.*, 1935, 118, 44.
 - Alcoolisme expérimental. I. Hypersensibilité cellulaire due à l'acidose. *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 1936, 18, 1232.
 - Alcoolisme expérimental. II. Etude de la fixation de l'alcool sur l'encéphale du Rat rendu expérimentalement alcalosique. *Ibid.*, 1936, 18, 1255.
- LÉVY (Jeanne) et MICHEL (E.). — Action de quelques substances médicamenteuses: dioxydiamido-arsénobenzol, méthylène sulfoxyate de sodium (914), adrénaline, acétyl-

- choline, histamine sur le péristaltisme intestinal. *Bul. Acad. Méd.*, 1937, 117, 179.
- LINDEMANN (F.). — Versuche über die Morphinum-Urethan-Narkose. *Zeitschr. exp. Path. Ther.*, 1910, 7, 725.
- LOEWE (S.) et MUISCHNEK (H.). — Über Kombinationswirkungen. I. Mitt. Hilfsmittel der Fragestellung. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, 114, 313.
- MACHT (D. I.) et LEACH (H.). — Effect of methyl and ethyl alcool mixtures on behaviour of rats in a maze. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1929, 26, 330.
- MOLITOR (H.) et PICK (E. P.). — Verstärkte Schlafmittelwirkung durch gleichzeitige Beeinflussung verschiedener Hirnteile. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, 115, 318.
- NICLOUX (M.). — Recherches sur l'alcool éthylique. *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 1931, 13, 865.
- NIELSEN (C.), HIGGINS (J. A.) et SPRUTH (H. C.). — A comparative study on hypnotics of the barbiturics acid series. *J. Pharm. exp. Therap.*, 1925, 26, 371.
- OLSZYCKA (L.). — Etude quantitative des phénomènes de synergie. Potentialisation de l'action hypnotique chez la Souris. *C. R. Acad. Sci.*, 1935, 211, 796.
- Etude quantitative des phénomènes de synergie. Contribution à l'étude du mécanisme des phénomènes de potentialisation de l'action hypnotique chez le Rat. *Ibid.*, 1936, 202, 1107.
- Dosage de petites quantités de chloral dans les substances biologiques. *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 1937, 19, 731.
- PENAU (H.) et SIMONNET (H.). — Essai physiologique des préparations hypophysaires. Technique de l'essai des extraits de lobe postérieur sur l'intérus de cobaye. *J. Pharm. Chim.*, 1925, 2, 513.
- PICK (E.). — Über Schlaf und Schlafmittel. *Wien. klin. Wochenschr.*, 1927, 40, 23.
- Pharmakologie des vegetativen Nervensystems. *Deut. Zeitschr. Nervenheilk.*, 1928, 106, 238.
- Die Grundlagen der Schlafmittel Therapie. *Fortschr. Therap.*, 1930, 6, 161.
- PICKFORD (L. M.). — The synergism between alcohols and other drugs. *J. Physiol.*, 1927, 63, 19.

- Premier Congrès Français de thérapeutique. Discussions et communications diverses, 1933, 86. Ed. Doin.
- RENTZ (E.). — Zur Systematik und Nomenklatur der Kombinationswirkungen. *Arch. intern. Pharmacol. et Thérapie*, 1932, 43, 337.
- STEINMETZER (K.). — Versuche mit Schlafmittelkombinationen. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1928, 132, 172.
- STORM van LEEUWEN (W.). — Über den Synergismus von Arzneimitteln. *Pflüg. Arch.*, 1917, 166, 65.
- Über den Synergismus von Arzneimitteln. III, Mitt. Morph.-Urethan, Tinktura opii-Urethan. *Ibid.*, 1919, 174, 120.
- TIFFENEAU (M.) et BROUN (D.). — Répartition du bromure de propyle dans les diverses régions du cerveau chez le cobaye préalablement soumis à l'action d'excitants ou de dépresseurs encéphaliques. 10^e Réunion de l'Assoc. des physiologistes. Tamaris, 1936, 263.
- TIFFENEAU (M.), LÉVY (Jeanne) et BROUN (D.). — Influence exercée par les variations de la réaction du milieu intérieur chez l'épinoche par l'action d'un hypnotique barbiturique, le sonéryl. *Paris Méd.*, 1930, 20, 583.
- UCHIDA (S.). — Über die Beeinflussung der Wirksamkeit der Pharmaka durch geteilte Gabe. *Folia Jap. Pharmacol.*, 1926, 3, 1.
- URECHIA (C. I.) et DRAGOMIR (L.). — Intoxication barbiturique traitée par des injections intraveineuses d'alcool à 30%. *Paris Médical*, 1934, 2, 187.
- VOLLMER (H.). — Tiergrösse und Alkoholempfindlichkeit. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1931, 160, 656.
- Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen Gewöhnung, Überempfindlichkeit, Alter und Giftwirkung. *Ibid.*, 1934, 175, 424.
- ZORN. — *Zeitsch. exp. Path. Therap.*, 1913, 12, 529.
-

TABLE DES MATIÈRES

PREMIER CHAPITRE. — <i>Introduction</i>	5
DEUXIÈME CHAPITRE. — <i>Les associations d'anesthésiques et d'hypnotiques</i>	9
I. Historique.....	9
II. Rapport entre la potentialisation et les phénomènes d'hyper-sensibilité.....	14
III. Généralités sur les méthodes d'études adoptées.....	15
A. Détermination du pouvoir hypnotique.....	15
B. Actions secondaires des associations d'hypnotiques....	18
C. Etude de la répartition dans le sang et la substance cérébrale des hypnotiques utilisés en association et donnant lieu à un phénomène de potentialisation....	19
TROISIÈME CHAPITRE. — <i>Etude des conditions les plus favorables à la potentialisation de l'action hypnotique</i>	21
Techniques.....	21
I. Détermination du pouvoir hypnotique.....	22
II. Détermination des courbes d'action.....	27
III. Mise en évidence d'un phénomène de potentialisation.....	33
Résultats expérimentaux de l'étude des associations d'hypnotiques	33
I. Etude des hypnotiques utilisés séparément.....	33
A. Action des hypnotiques chez le Rat.....	34
1 ^o Action de l'alcool éthylique.....	34
2 ^o Action de l'hydrate de chloral.....	34
3 ^o Action de la butyléthylmalonylurée.....	35

B. Action des hypnotiques chez la Souris.....	36
1 ^o Action de l'alcool éthylique.....	36
2 ^o Action de l'hydrate de chloral.....	38
3 ^o Action de la butyléthylmalonylurée.....	39
II. Etude des associations d'hypnotiques.....	41
A. Action des associations d'hypnotiques chez le Rat.....	41
1 ^o Action de l'association alcool-chloral.....	41
2 ^o Action de l'association alcool-butyléthylmalonyl- urée.....	45
3 ^o Action de l'association chloral-butyléthylmalonyl- urée.....	48
B. Action des associations d'hypnotiques chez la Souris..	51
1 ^o Action de l'association alcool-chloral.....	51
2 ^o Action de l'association alcool-butyléthylmalonyl- urée.....	55
3 ^o Action de l'association chloral-butyléthylmalonyl- urée.....	60
Résumé.....	65
QUATRIÈME CHAPITRE. — <i>Etude des actions secondaires des asso- ciations d'hypnotiques</i>	66
I. Action des associations d'hypnotiques sur la pression arté- rielle.....	67
A. Technique.....	67
B. Action des hypnotiques et de leurs associations sur la pression artérielle du Lapin.....	68
1 ^o Action de l'alcool, du chloral et de leur associa- tion.....	68
2 ^o Action de l'alcool, de la butyléthylmalonylurée et de leur association.....	70
3 ^o Action du chloral, de la butyléthylmalonylurée et de leur association.....	70
II. Action des associations d'hypnotiques sur le cœur isolé.....	72
A. Technique.....	73
B. Action de l'alcool, du chloral et de leur association sur le cœur isolé de Grenouille.....	74
III. Action des associations d'hypnotiques sur le péristaltisme intestinal.....	76
A. Technique.....	76

B. Action des hypnotiques et de leur association sur le péristaltisme intestinal.....	77
1 ^o Action de l'alcool, du chloral et de leur association.....	77
2 ^o Action de l'alcool, de la butyléthylmalonylurée et de leur association.....	82
3 ^o Action du chloral, de la butyléthylmalonylurée et de leur association.....	84
IV. Action des associations d'hypnotiques sur les échanges respiratoires du Rat.....	87
A. Technique.....	87
B. Action des hypnotiques et de leurs associations sur les échanges respiratoires du Rat.....	90
1 ^o Action de l'alcool, du chloral et de leur association.....	90
2 ^o Action de l'alcool, de la butyléthylmalonylurée et de leur association.....	93
3 ^o Action du chloral, de la butyléthylmalonylurée et de leur association.....	93
Résumé.....	95
CINQUIÈME CHAPITRE. — <i>Etude de la répartition des hypnotiques dans le sang et la substance cérébrale</i>	96
Techniques.....	98
I. Dosage d'alcool éthylique dans le sang et le tissu cérébral de Rat.....	98
II. Dosage de chloral dans le sang et de tissu cérébral de Rat... ..	99
III. Dosage de la butyléthylmalonylurée dans le sang et le tissu cérébral de Rat.....	101
Résultats expérimentaux de l'étude de la répartition des hypnotiques dans le sang et la substance cérébrale de Rat.....	104
I. Répartition de l'alcool et du chloral dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu chacun de ses hypnotiques seul ou leur association.....	104
II. Répartition de l'alcool dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu cet hypnotique seul ou en association avec la butyléthylmalonylurée	114
III. Répartition du chloral dans le sang et le tissu cérébral de Rats ayant reçu cet hypnotique seul ou en association avec la butyléthylmalonylurée.....	120
Résumé.....	122
SIXIÈME CHAPITRE. — <i>Discussion et interprétation des résultats</i> ..	123
I. Définition de la potentialisation d'action	123

II. Réalité du phénomène de potentialisation de l'action hypnotique	125
III. Mécanisme de la potentialisation de l'action hypnotique	131
A. Etude de la pénétration des substances utilisées en association.....	131
B. Etude des points d'attaque des substances utilisées en association.....	137
SEPTIÈME CHAPITRE. — <i>Conclusions générales</i>	139
RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES.....	142

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Action des narcotiques sur les ferments.

Vu et approuvé :

Paris, le 10 janvier 1938

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

